Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. E. Betz

DIE WIRKUNG VON ENDOTOXIN AUF GEHIRNGEFÄSSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretischer Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Peter Nitschke
aus Stetten an der Rems

1977

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. E. Betz

DIE WIRKUNG VON ENDOTOXIN AUF GEHIRNGEFÄSSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretischer Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Peter Nitschke
aus Stetten an der Rems

1977

Dekan:	Prof. Dr. R. Jacob
Berichterstatter:	Prof. Dr. E. Betz
Korreferent:	Prof. Dr. W. Schlote

Meiner Mutter gewidmet

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Material und Methoden	5
2.1	Versuchstiere und Narkose	5
2.2	Operationstechnik zur Vorbereitung der Versuche	5
2.3	Endotoxin, Liquores, Infusionslösungen und Gewinnung von Normal- und Schockserum	6
2.4	Durchführung der Versuche und Versuchsanordnung	9
2.5	Messung des arteriellen pH, PO_2 und PCO_2	13
2.6	Messung des arteriellen Blutdruckes	13
2.7	Fotografische Auswertung	14
2.8	Statistische Auswertung	15
3.	Versuchsergebnisse	16
3.1	Ergebnisse bei Leerversuchen und subarachnoidalen Endotoxinapplikationen	17
3.2	Ergebnisse der intravenösen Endotoxininjektion	28
3.3	Ergebnisse der Mikroperfusion von Piaarterien mit Normal- und Schockserum	32
4.	Diskussion	34
5.	Zusammenfassung	41
6.	Legenden zu den Tabellen 1-9	43
7.	Tabellen 1-9	46
8.	Literaturverzeichnis	55

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523702_0047

1. Einleitung

Endotoxine gramnegativer Bakterien im Blutkreislauf von Säugetieren verursachen ein dem septischen Schock sehr ähnliches Krankheitsbild, dessen pathophysiologisches Geschehen nur zum Teil geklärt ist.

Als integrierter Bestandteil von Bakterienzellwänden bilden die Endotoxine zusammen mit Proteinen und Phospholipiden die äußere Membran gramnegativer Bakterien (WESTPHAL und LÜDERITZ, 1954). Diese Toxine werden nur beim Zerfall, bei künstlicher mechanischer Zerstörung oder nach chemischer Extraktion frei (DAVIS und Mitarb., 1969). Chemisch gesehen handelt es sich beim Endotoxin um einen hochmolekularen (Molekulargewicht etwa 10^6) Lipopolysaccharidkomplex, dessen toxische Komponente im Lipidanteil (Lipid-A) gelegen ist (WESTPHAL und LÜDERITZ, 1954; RIETSCHEL, 1975). Bekannte Quellen von Endotoxin stellen z.B. folgende gramnegative Bakterien dar: S. typhosa, E. coli, B. proteus, Ps. aeruginosa, Vibrio cholerae, S. paratyphi, Sh. dysenteriae und Meningokokken (THOMAS, 1954). Die Koli-Bakterien bilden aufgrund ihrer natürlichen Gegenwart im Darm eine besonders wichtige Endotoxinquelle (FINE, 1962).

Klinisch wirken sich kleine Endotoxingaben hauptsächlich in Fieber, Durchfall, Veränderungen des weißen Blutbildes, Gerinnungsstörungen und einer unspezifischen und kurzandauernden Toleranzentwicklung gegenüber verschiedenen Infektionen durch gramnegative Erreger aus; die Folgen größerer Endotoxinverabreichungen sind ernsterer Natur und können wegen der Entwicklung eines irreversiblen Schocks tödlich sein (BEESON, 1946; McKAY und SHAPIRO, 1958; NOWOTNY, 1969; DAVIS und Mitarb., 1969; KADIS, 1971). In der späten Phase des septischen Schocks können Störungen des Zentralnervensystems, z.B. Bewußtseinsstörungen, Krämpfe und Ataxie auftreten (WEIL und Mitarb., 1956; SIMMONS und Mitarb. (I), 1968).

Nach experimenteller Endotoxininjektion sowie nach akuten, hochfieberhaften Infektionskrankheiten können zahlreiche pathologisch-anatomische Veränderungen beobachtet werden; insbesondere hämorrhagische Diathesen und multiple Fibrinthrombenbildungen, Endothelläsionen und doppelseitige Nierenrindennekrosen (HERZOG, 1913; KUSAMA, 1913; SHWARTZMAN, 1928; ZDRODOWSKI, 1928; APITZ, 1934; GERBER, 1936; BOHLE u. KRECKE, 1959). Im Hinblick auf die Gehirndurchblutung sei die von ULE und KOLKMANN (1972) beschriebene Purpura cerebri besonders erwähnt. Die charakteristischen Veränderungen des arteriellen Blutdruckes nach der intravenösen Endotoxininjektion führten zu einer Unterteilung des Schockgeschehens in drei verschiedene Phasen (PARRATT, 1973). Direkt nach der Endotoxininjektion ist die akute Phase zu beobachten, die im allgemeinen durch einen initialen Blutdruckabfall gekennzeichnet ist. Wenige Minuten danach normalisiert sich der Blutdruck wieder und es folgt eine Phase der Erholung. Ungefähr zwei bis drei Stunden nach der Injektion beginnt in der Regel die terminale Schockphase, in welcher es zu einem langsamen Absinken des arteriellen Blutdruckes kommt. Diese ständige Blutdruckabnahme führt letztlich zum Tod infolge eines Kreislaufversagens (PARRATT, 1973).

SCHMAHL und Mitarb. (1973) zeigten an Tierexperimenten, daß in der durch den Abfall des arteriellen Mitteldruckes gekennzeichneten terminalen Schockphase eine starke Erniedrigung der Gehirndurchblutung eintritt. Zu diesem Zeitpunkt treten auch die Störungen des Zentralnervensystems auf (WEIL und Mitarb., 1956; SIMMONS und Mitarb. (I), 1968). Die Durchblutungsverminderung soll mit einem deutlichen Abfall des kortikalen PO_2 einhergehen. Weiterhin konnten deutliche morphologische Veränderungen an Endothelien von Präkapillaren der Hirnrinde elektronenmikroskopisch nachgewiesen werden. SCHLOTE (1975) beobachtete nach intrathekaler Endotoxininjektion zahlreiche Mikrothromben in Hirnrindengefäßen. Mikrozirkulationsstörungen sollen die Folge dieser Veränderungen sein und die kortikale Hypoxie verursachen.

Die in der terminalen Schockphase auftretende arterielle Hypotonie wird auf Verteilungsstörungen im Gefäßbett zurückgeführt; hypovolämische oder kardiogene Ursachen gelten als ausgeschlossen (GILBERT, 1960). Verschiedene Auslösefaktoren für die durch die Endotoxinämie entstehende fehlerhafte Kreislaufreaktion werden in der Literatur diskutiert.

Eine große Anzahl von Beobachtungen liegt über das Erscheinen vasoaktiver Substanzen im Blut während des Endotoxinschocks vor. Diese sogenannten Mediatoren sollen durch Endotoxin freigesetzt werden und die atypischen Gefäßreaktionen hervorrufen (WEIL und Mitarb., 1956; ARMIN und GRANT, 1957; GILBERT, 1960; LILLEHEI und Mitarb., 1963; HINSHAW, 1964; VICK, 1964; HALL und HODGE, 1971).

Nach ZWEIFACH und Mitarb. (1956) soll Endotoxin direkt auf die Gefäßmuskelzellen einwirken und deren Reaktivität gegenüber Katecholaminen verändern.

Über den Abfall des Serumkalziums nach i.v. Endotoxingabe berichten PETERSON und BRUNSON (1959). Die Kapillarpermeabilität, der Tonus und die Kontraktilität sollen dadurch beeinflußt werden.

Dem Zentralnervensystem wird schon seit langem eine große Bedeutung für die Entwicklung des Schockgeschehens zugeschrieben (ROMBERG, 1899). Mehrfach konnte gezeigt werden, daß schon sehr kleine Gaben von Endotoxin in den Liquorraum genügten, um dieselben Symptome wie nach höheren, intravenös verabreichten Endotoxindosen hervorzubringen (TARDIEU, 1942; PENNER und BERNHEIM, 1960; PALMERIO und Mitarb., 1963; SIMMONS und Mitarb. (II), 1968).

Bisher ist nicht bekannt, welche Auswirkungen der Schock auf einzelne Abschnitte des Gehirngefäßsystems hat. Durchblutungsmessungen lassen es möglich erscheinen, daß eine Verminderung der Gehirndurchblutung auch mit Störungen der Regulation des Gehirngefäßtonus einhergehen könnten (SCHMAHL

und Mitarb., 1971).

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, wie sich die Piagefäße nach intravenöser und nach subarachnoidaler Endotoxingabe verhalten, und ob Serum von Tieren, die einen Schock hatten (Schockserum) andere Reaktionen an den Gefässen bewirkt als normales Serum, welches nach Versuchen von BRANDT und Mitarb. (1975) deutliche Kontriktionen von Piagefäßen hervorruft, wenn es in den perivaskulären Raum eingebracht wird.

Den Experimenten wurde folgende Fragestellung zugrundegelegt:

1. Welche Wirkung auf den Piagefäßdurchmesser hat eine subarachnoidale Endotoxingabe?

2. Welche Wirkung auf den Piagefäßdurchmesser hat eine intravenöse Endotoxingabe?

3. Welche Wirkung auf den Piagefäßdurchmesser hat die perivaskuläre Mikroperfusion mit Serum, welches in der terminalen Schockphase gewonnen wurde und möglicherweise vasoaktive Substanzen (Mediatoren) enthält?

Ohne näher auf das Ergebnis eingehen zu wollen, zeigte sich, daß eine subarachnoidale Liquorverabreichung am Applikationsort an Arterien durchschnittlich andauernde Dilatationen von ca. 25 %, an Venen Dilatationen von ca. 20 % hervorrief. Endotoxinhaltiger Liquor (s. S. 7) dagegen bewirkte an Arterien vorwiegend Konstriktionen (5 %) in der frühen Phase, später dann Dilatationen (10 %) und Konstriktionen (10 %) in abwechselnder Folge; die Venen dilatierten unter dem Endotoxineinfluß in der späten Phase bis zu 50 %. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf den Gefäßdurchmesser des Ausgangswertes.

Nach der intravenösen Endotoxininjektion (1 mg/kg) verhielten sich die Piagefäßdurchmesser (von Venen und Arterien)

genau wie bei den Leerversuchen.

Die perivaskuläre "Schockserum"-Mikroperfusion der Piaarterien ergab eine signifikant geringere Konstriktion als nach einer Perfusion mit "Normalserum".

2. Material und Methoden

2.1 Versuchstiere und Narkose

Als Versuchstiere für alle Experimentserien wurden insgesamt 32 nicht ausgesuchte, 1,8-2,8 kg schwere Katzen beiderlei Geschlechts verwendet, welche mit 25 mg/kg Pentobarbital-Natrium (Nembutal, Fa. Abbott GmbH, Frankfurt/Main) intraperitoneal narkotisiert wurden. Mit dieser Dosierung kann eine ausreichende Narkosetiefe erreicht werden (mittelweite Pupillen, erloschene Lid-, Konjunktival- und Kornealreflexe. Lichtreflexe und Patellarsehnenreflex sind erhalten). Um eine gleichmäßige Narkose aufrechtzuerhalten, mußten insbesondere bei den langandauernden Versuchen des öfteren kleine Mengen Pentobarbital-Natrium nachinjiziert werden. Insgesamt erhielten die Versuchstiere bei den langandauernden Versuchen (über 10 Stunden) 40-55 mg/kg Pentobarbital.

2.2 Operationstechnik zur Vorbereitung der Versuche

Um während der Versuche Substanzen intravenös zu verabreichen und Blut für die Serumgewinnung abnehmen zu können, wurde in die zuvor freigelegte Femoralvene ein dünner PVC-Katheter 8-10 cm tief vorgeschoben. Die Blutdruckmessungen und Mikroblutentnahmen für die Bestimmung des arteriellen pH, PO_2 und PCO_2 erfolgten über einen anschließend in die Femoralarterie bis in den Bereich der Brustaorta eingeführten Arterienkatheter. Danach wurden die Tiere tracheotomiert und intu-

biert, um sie bei Bedarf beatmen zu können. Allerdings atmeten die Tiere bei allen Versuchsserien spontan; eine künstliche Beatmung war nicht notwendig.

Nach der stereotaktischen Fixierung des Schädels (BAUMGARTEN und Mitarb., 1960) wurde die Kopfschwarte entfernt und zu beiden Seiten der Sutura sagittalis ein jeweils 3 cm langes und 2 cm breites ovales Stück der Schädeldecke aufgebohrt und abgehoben. Daraufhin folgte eine etwa einstündige Erholungspause für die Tiere. Je nach Versuchsserie wurde dann die Dura mater ein- oder beidseitig inzidiert und so präpariert, daß die Piagefäße über der Region des Gyrus suprasylvicus und Gyrus marginalis gut sichtbar freilagen. Um eine Austrocknung der Gehirnoberfläche zu vermeiden, wurde diese ständig mit auf 37°C temperiertem, künstlichem Liquor, dessen pH und Ionenzusammensetzung dem zisternalen Liquor der Katze entsprachen (AMES und Mitarb., 1964), feuchtgehalten und zwischen den Aufnahmeserien mit Parafilm (American Can Company, Neenah, Wisc.) vorsichtig abgedeckt.

2.3 Endotoxin, Liquores, Infusionslösungen und Gewinnung von Normal- und Schockserum

2.3.1 Endotoxin

Das verwendete Endotoxin ETU 46 von E. coli-Bakterien wurde uns vom Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Universität Heidelberg, Klinikum Mannheim zur Verfügung gestellt. Es wurde nach der Boivin'schen Methode mittels Trichloressigsäure aus den getrockneten, intakten Bakterienzellen extrahiert (BOIVIN und MESROBEANU, 1935).

2.3.2 Liquores für die subarachnoidale Applikation

Für die subarachnoidale Endotoxinapplikation mußte das Endotoxin in künstlichem Liquor gelöst werden. Bei den Leerversuchen sowie für das Feuchthalten der Gehirnoberfläche genügte künstlicher Liquor ohne Endotoxinzusatz. In allen Versuchsreihen wurde jeweils eine Gesamtliquormenge von 0,3 ml subarachnoidal deponiert.

2.3.2.1 Künstlicher Liquor

Es wurde die von AMES und Mitarb. (1964) angegebene, dem cisternalen Normalliquor der Katze entsprechende ionale Zusammensetzung verwendet:
Na^+: 158 mEq/l; K^+: 2,69 mEq/l; Ca^{++}: 3 mEq/l; Mg^{++}: 2,66 mEq/l; Cl^-: 144 mEq/l; HCO_3^-: 22,35 mEq/l.
Diese Konzentrationen wurden erreicht durch die Kombination folgender Salze (Merck-Reagenzien, Fa. E. Merck AG, Darmstadt): $NaHCO_3$: 1,8781 g/l; KCl: 0,20067 g/l; $CaCl_2 \cdot 2H_2O$: 0,22058 g/l; NaCl: 7,9281 g/l; $MgCl_2 \cdot 6H_2O$: 0,2703 g/l.

2.3.2.2 Künstlicher Liquor mit Endotoxin

Die subarachnoidal verabreichte Liquormenge (Depot) betrug bei allen Versuchsreihen 0,3 ml. Bei den Leerversuchen ("L"-Versuchsreihe) wurde endotoxinfreier Liquor appliziert. Für die weiteren Experimentserien wurden endotoxinhaltige Liquorlösungen so hergestellt, daß die zu verabreichende Depotmenge von 0,3 ml künstlichem Liquor in der "E_3"-Versuchsreihe 3 µg Endotoxin enthielt (1 mg %-Lösung) und in der "E_{60}"-Versuchsreihe 60 µg Endotoxin enthielt (20 mg %-Lösung).
Das Endotoxin löste sich gut in dem künstlichen Liquor.

2.3.2.3 Temperatur und pH der Liquores

Die Liquores wurden mittels eines auf 37° C eingestellten thermostatisch geregelten Wasserbades in Plastikfläschchen warm gehalten. Der bei Katzen physiologische pH von 7,23 wurde mit einer Einstabglaselektrode (Fa. Schott, Mainz) kontrolliert und, falls notwendig, durch Titration mit n/10 HCl oder n/10 NaOH korrigiert.

2.3.3 Infusionslösung für die Schockversuche

Die intravenöse, zur Erzeugung des Endotoxinschocks notwendige zu verabreichende Endotoxinmenge richtete sich nach dem Körpergewicht der Katze und betrug 1 mg/kg. Als Infusionslösung wurde physiologische Kochsalzlösung verwendet, in welcher das darin gut lösliche Endotoxin auf eine Konzentration von 40 mg% eingestellt wurde.

2.3.4 Gewinnung von Normal- und Schockserum

Um die Wirkung möglicherweise freigewordener Mediatoren zu untersuchen, mußten die perivaskulären Räume der Piagefäße mit Normalserum (Serum, welches vor der i.v. Endotoxingabe gewonnen wurde) und Schockserum (Serum, welches in der terminalen Schockphase gewonnen wurde) perfundiert und die eintretenden Gefäßreaktionen miteinander verglichen werden.

2.3.4.1 Normalserum

Zur Gewinnung von Normalserum wurden über den Venenkatheter vor der i.v. Endotoxingabe sehr langsam 10 ml Blut entnommen und in ein Glasröhrchen abgefüllt. Ungefähr 30 Minuten nach vollständig abgelaufener Spontangerinnung wurde der Blutkuchen vorsichtig mit einem Kunststoffstäbchen von der Innenwand des Zentrifugengläschens abgelöst und 10 Minuten lang zentrifugiert. Das überstehende Serum wurde abpipet-

tiert und in einer 5 ml-Einmalspritze bis zu höchstens 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt.

2.3.4.2 Schockserum

Das Blut zur Gewinnung des Schockserums wurde in der terminalen Schockphase, nachdem der Blutdruck auf unter 50 mm Hg abgefallen war, entnommen und auf die gleiche Weise wie oben verarbeitet. Abhängig vom Eintritt des Todes betrug hier die Aufbewahrungszeit des Schockserums bis zu höchstens 17 Stunden.

2.3.4.3 Temperatur und pH der Seren

Vor Beginn der Mikroperfusion der Piagefäße wurden die Seren innerhalb von mit Parafilm abgedeckten Glasröhrchen auf Körpertemperatur erwärmt. Die pH-Einstellung auf den physiologischen Katzenliquor-pH-Wert von 7,23 und dessen Kontrolle erfolgten über einen pH-Meter (Fa. RADIOMETER, Copenhagen). Zur Titration wurden n/10 HCl und n/10 NaOH verwendet.

2.4. Durchführung der Versuche und Versuchsanordnung

2.4.1 Instrumentarium

2.4.1.1 Mikroskop und Kamera

Das mit einem Fotoeinsatz und einer Kamera (Typ: Contarex, Fa. Carl Zeiss, Oberkochen) versehene stereoskopische Auflichtmikroskop (Fa. Carl Zeiss) ermöglichte durch seine 40-fache Vergrößerung die genaue Beobachtung der Piagefäße und somit auch die daran notwendigen Präparationsarbeiten.

2.4.1.2 Präpariernadeln

Für die Präparationsarbeiten an den Piagefäßen wurden 0,5 mm dicke Stahlkanülen verwendet, die in der Werkstatt des Physiologischen Instituts der Universität Tübingen flach und spitz zugeschliffen und mit einem Griff versehen worden waren.

2.4.1.3 Mikropipette

Die Liquores und Seren konnten mit einer Pipette, welche über einen Polyäthylenschlauch mit einer 2 ml-Einmalspritze verbunden war, lokal appliziert werden. Die selbstangefertigte Mikropipette wurde hergestellt aus einem Glasrohr (äußerer Durchmesser 5 mm, Wanddicke 1 mm), welches über einer Bunsenflamme geschmolzen und lang ausgezogen wurde, sodaß der äußere Durchmesser der Pipettenspitze ca. 100 µm betrug. Die schräg abgebrochene Spitze erleichterte bei subarachnoidaler Injektion das Vordringen in die Arachnoidea. Aufgefüllt und geleert werden konnte die Pipette durch Sog und Druck an der Einmalspritze. Der Durchmesser der Pipettenspitze diente gleichzeitig als Maßstab zur Ermittlung der absoluten Durchmesser der Piagefäße.

2.4.1.4 Mikro-Manipulator

Die an einer Halterung befestigte Mikropipette konnte mittels eines Mikro-Manipulators (HS 4, Fa. Brinkmann, Mannheim) jeweils genau an den ausgewählten Gefäßabschnitt herangebracht werden.

2.4.2 Leerversuche und subarachnoidale Endotoxinapplikation

Für die subarachnoidale Gabe von Liquor und Endotoxin wurde mit einer Präpariernadel ein winziges, gefäßnah gelegenes Loch in die Arachnoidea präpariert, in welches die Mikropipettenspitze eingeführt werden konnte. Die Pipettenspitze

mußte in einem Winkel von ungefähr 5^{o} zur Gehirnoberfläche durch die Arachnoideaöffnung hindurch mit einem Mikro-Manipulator manövriert werden und mindestens 5 mm, direkt unterhalb der oberflächlichen Arachnoidealmembran, entlang des ausgesuchten Piagefäßes vorgeschoben werden. Durch langsame Injektion des Liquors und späteres, vorsichtiges Zurückziehen der Pipettenspitze (nach ca. 10 Minuten) konnte ein Liquorrückstrom auf die Oberfläche weitgehend vermieden werden. Die Piagefäße wurden nach einem festgelegten Zeitplan direkt vor (Zeitpunkt t_o) und bis zu 6 1/2 Stunden nach der Liquorverabreichung fotografiert.

Folgende Zusammenstellung gibt eine Übersicht der Versuche:

2.4.2.1 Versuchsreihen

Insgesamt wurden drei Versuchsreihen mit insgesamt 13 Experimenten durchgeführt.

"L"-Versuchsreihe:	Vier Leerversuche, bei welchen jeweils 0,3 ml künstlicher Liquor subarachnoidal deponiert wurde.
"E_3"-Versuchsreihe:	Fünf Versuche mit einem subarachnoidalen Depot von 3 µg Endotoxin in 0,3 ml Liquor.
"E_{60}"-Versuchsreihe:	Vier Versuche mit einem subarachnoidalen Depot von 60 µg Endotoxin in 0,3 ml Liquor.

2.4.2.2 Gefäßgruppen

Bei jedem Versuch wurden jeweils sechs verschiedene Gefäßstellen fotografiert und ausgewertet. Diese Gefäßstellen wurden in drei Gefäßgruppen unterteilt.

Depot: (Beobachtungsstelle I)	Die eine Gefäßstelle, welche am Ort der subarachnoidalen Endotoxingabe gelegen ist (Applikationsort).

Ipsilaterale Gefäßgruppe: (Beobachtungsstelle II u. III)	Zwei Gefäßstellen auf derselben Hemisphäre wie das Depot, aber mindestens 10 mm von ihm entfernt.
Kontralaterale Gefäßgruppe: (Beobachtungsstelle IV bis VI)	Drei Gefäßstellen auf der dem Depot gegenüberliegenden Hemisphäre.

2.4.2.3 Gefäßstellen

An jeder Gefäßstelle befanden sich jeweils drei Arterien und drei Venen. Die betrachteten und ausgemessenen Gefäße hatten einen Gefäßdurchmesser zwischen 50 und 250 µm.

2.4.3 Intravenöse Endotoxinapplikation

Nach der Abnahme von 10 ml Blut für die Normalserumgewinnung und einer darauffolgenden 10-minütigen Erholungspause erhielten die Katzen die Endotoxinlösung über den Femoralvenenkatheter innerhalb einer Zeitspanne von zwei bis vier Minuten infundiert. Um die Piagefäßreaktionen auf das Endotoxin hin festhalten zu können, wurden drei verschiedene Gefäßstellen auf jeder Hemisphäre kurz vor der Endotoxingabe und bis 6 1/2 Stunden danach fotografiert. Eine Unterteilung der ihrer Lage nach beliebig ausgesuchten sechs Gefäßstellen in Gefäßgruppen wurde wegen der hier generalisierten Endotoxinwirkung auf alle Gefäße nicht notwendig. An jeder Gefäßstelle sollten aber auch hier drei Arterien und drei Venen mit einem Durchmesser zwischen 50 und 250 µm liegen.

2.4.4 Perivaskuläre Mikroperfusion von Piaarterien mit Normal- und Schockserum

Die Seren sollten in unmittelbaren Kontakt mit den arteriellen Gefäßen gebracht werden. Hierfür wurde beiderseits des ausgewählten Piagefäßes (Durchmesser 50-250 µm) mit einer

Präpariernadel die Arachnoidealmembran in einer Länge von 1-2 mm vom Gefäß gelöst. Mittels der seitlich etwas über dem freigelegten Bereich schwebenden, mit dem Mikro-Manipulator dorthin plazierten Pipette konnte das Serum somit auf das Piagefäß aufgeträufelt werden. Auf diese Weise konnte, ohne daß irgendwelche mechanischen Irritationen ausgelöst wurden, das Serum direkt auf die glatten Gefäßmuskelzellen einwirken. Um Reaktionen vergleichen zu können, wurden die Gefäße kurz vor (Zeitpunkt t_o) und während der Perfusion nach 30, 60 und 120 Sekunden fotografiert und weiterhin beobachtet. Bei jedem der neun Versuchstiere wurden während der Versuche gleich viele Gefäße mit Schock- und Normalserum perivaskulär mikroperfundiert.

2.5 Messung des arteriellen pH, PO_2 und PCO_2

Die Blutgaswerte und der pH wurden vor und mehrere Male während der Versuche nach der Methode von ASTRUP bestimmt (BMS 3, Radiometer, Copenhagen). Das hierfür notwendige Blut wurde dem Femoralarterienkatheter entnommen. Wenn die Werte bei Versuchsbeginn bereits von der Norm abwichen, konnte durch entsprechende Therapie ein normaler Säure-Basenhaushalt wieder hergestellt werden.

2.6 Messung des arteriellen Blutdruckes

Die fortlaufende Registrierung des arteriellen Blutdruckes erfolgte über einen von physiologischer Kochsalzlösung durchspülten, bis zur Brustaorta vorgeschobenen Femoralarterien-Katheter, welcher mit einem Statham-Element (Hato Rey, Puerto Rico) in Verbindung stand. Dieser nach dem Piezo-Effekt arbeitende elektromechanische Wandler übertrug die Blutdruckschwankungen auf eine Blutdruckmeßbrücke (Fa. Hellige, Freiburg) und einen Kompensationsschreiber

(Fa. Siemens). Durch die kontinuierliche Messung konnten die Blutdruckänderungen laufend kontrolliert werden.

2.7 Fotografische Auswertung

Ziel der fotografischen Auswertung der Experimente war es, die Piagefäße vor dem eigentlichen Versuchsbeginn (Zeitpunkt t_o) und während des Versuches in bestimmten Zeitabständen zu fotografieren, um auf den Zeitpunkt t_o bezogene, prozentuale Gefäßweitenänderungen über die Zeit erfassen zu können. Die hierfür verwendete Kleinbildkamera (Contarex, Fa. Carl Zeiss, Oberkochen) war mittels eines Fotoeinsatzes an das 40-fach vergrößernde Auflichtmikroskop (Fa. Carl Zeiss) angeschlossen. Die belichteten und entwickelten Negativfilme (17 DIN Filme, Agfa Gevaert, Leverkusen) wurden mit einem Diaprojektor (Fa. Ernst Leitz GmbH, Wetzlar) auf eine Leinwand projiziert und dort durch direkte Messung der vergrößert abgebildeten Piagefäßdurchmesser ausgewertet. Als Maßstab zur Kontrolle bzw. Ermittlung des absoluten Piagefäßdurchmessers diente die mitabgebildete Mikropipettenspitze mit einem Durchmesser von 100 µm. Die Ablesegenauigkeit der hierfür verwendeten Schublehre (Inox, Fa. Mauser) betrug 1/20 mm.

2.7.1 Fotografische Technik bei subarachnoidaler und intravenöser Endotoxinapplikation

Um die Weitenänderungen der Piagefäße miteinander vergleichen zu können, mußte bei den sich entsprechenden Versuchsreihen derselbe Zeitplan aufgestellt werden. Auf jeder Hemisphäre wurden immer drei Stellen, insgesamt also sechs Stellen schnell aufeinanderfolgend fotografiert, wobei an jeder Stelle je drei Arterien und Venen fotografisch erfaßbar und auswertbar sein sollten.

Zeitschema:
Die Fotoserien wurden vor dem eigentlichen Versuchsbeginn zum Zeitpunkt t_o, d.h. direkt vor der Endotoxinverabreichung und anschließend alle 5 Minuten bis einschließlich 20 Minuten, daraufhin alle 10 Minuten bis einschließlich 60 Minuten und dann alle halbe Stunde, insgesamt 6 1/2 Stunden lang aufgenommen.

Es ergaben sich pro Experiment 20 Fotoserien (t_o-t_{19}), also bei sechs Fotos bzw. Gefäßstellen pro Serie 120 Aufnahmen. Da auf jedem Foto mindestens drei Arterien und drei Venen abgebildet waren, konnten nach vollständiger Durchführung der Experimente insgesamt 360 Arterien bzw. Arteriolen und 360 Venen bzw. Venolen ausgemessen werden.

2.7.2 Fotografische Technik bei perivaskulärer Mikroperfusion mit Normalserum und Schockserum

Die Piaarterien wurden vor Perfusionsbeginn (Zeitpunkt t_o) und während der Perfusion nach 30, 60 und 120 Sekunden fotografiert.

2.8 Statistische Auswertung

Allgemeines:
Der zum Zeitpunkt t_o gemessene Ausgangsdurchmesser eines pialen Gefäßes wurde mit dem Gefäßdurchmesser der darauffolgenden Zeiten t_1, t_2 ... t_n verglichen. Änderungen wurden in Prozent des Ausgangswertes angegeben. Durch die Berechnung der relativen Durchmesseränderungen war damit eine einheitliche Basis für den Vergleich der verschieden großen Gefäße geschaffen.

Der Mittelwert $\bar{x}$, die Standardabweichung s und die Anzahl n der Einzelwerte von zu untersuchenden Beobachtungsgruppen konnten somit nun bestimmt werden. Mit dem Ergebnis dieser

Größen ($\bar{x}$, s, n) konnte anschließend für Vergleichsbetrachtungen im Student-Test-Verfahren der p-Wert (p = probabilitas = Wahrscheinlichkeit dafür, daß Unterschiede rein zufällig sind) ermittelt werden.

2.8.1 Statistische Auswertung der Versuche mit subarachnoidaler Endotoxinapplikation

Das Ziel bei dieser statistischen Auswertung war es, den zeitlichen Ablauf von Reaktionen analoger Gefäßgruppen aus den verschiedenen Versuchsreihen miteinander zu vergleichen. Bei jeder Versuchsreihe mußte daher jeweils eine statistische Berechnung getrennt nach Depot, ipsi- und kontralateraler Gefäßgruppe erfolgen. Das statistische Resultat für eine Gefäßgruppe ergab sich, indem von allen Versuchen einer Versuchsreihe die der Gruppe zugehörenden und sich zeitlich entsprechenden, relativen Durchmesseränderungen rechnerisch zusammengefaßt und deren Mittelwert ($\bar{x}$), Standardabweichung (s) und Anzahl (n) der Einzelwerte bestimmt wurde. Mit diesen statistischen Daten war die Gefäßgruppe einer Versuchsreihe charakterisiert und konnte mit anderen Gefäßgruppen verglichen werden (Student-Test).

2.8.2 Statistische Auswertung der Versuche mit intravenöser Endotoxinapplikation

Die für die Versuchstiere letal endenden Schockversuche (Letalität 7/10) wurden für die statistische Berechnung zusammengefaßt. Von sich zeitlich entsprechenden, relativen Durchmesseränderungen dieser Versuche wurden der gemeinsame Mittelwert ($\bar{x}$), Standardabweichung (s) und Anzahl (n) der Einzelwerte bestimmt. Als Vergleichsgruppe im Student-Test diente die kontralaterale Gefäßgruppe (Stelle IV, V und VI) der Leerversuchsreihe (subarachnoidale Applikation von künstlichem, endotoxinfreiem Liquor).

2.8.3 Statistische Auswertung der Mikroperfusionsversuche mit Normal- und Schockserum

Die relativen Durchmesseränderungen in allen neun Versuchen wurden jeweils innerhalb der verschiedenen Zeitgruppen (30, 60 und 120 Sekunden) zusammengefaßt und deren Mittelwert $\bar{x}$, Standardabweichung s und Anzahl n der Einzelwerte berechnet. Im Student-Test konnten mit diesen Werten die Normalserum-Gruppe mit der Schockserum-Gruppe verglichen werden.

3. Versuchsergebnisse

3.1 Ergebnisse bei Leerversuchen und subarachnoidalen Endotoxinapplikationen

Bei insgesamt 13 Katzen wurde die Wirkung einer subarachnoidalen Liquor- bzw. Endotoxinapplikation auf den Piagefäßdurchmesser über 6 1/2 Stunden lang beobachtet. Jede der Katzen erhielt 0,3 ml künstlichen Liquor (Normalliquor) verabreicht. Davon waren bei fünf Katzen 3 µg Endotoxin (E_3-Versuchsreihe), bei vier Katzen 60 µg Endotoxin (E_{60}-Versuchsreihe) und bei weiteren vier Katzen kein Endotoxin (Leer- bzw. Kontrollversuche) dem künstlichen Liquor zugesetzt. Ein Schockzustand wurde nach den subarachnoidalen Endotoxingaben nicht beobachtet.

Die durchschnittlichen Veränderungen der Piagefäßweite, die nach subarachnoidaler Liquordeponierung (mit bzw. ohne Endotoxin) auftraten, wurden in den Tabellen 1-6 zusammengefaßt und in den Abbildungen 1-6 dargestellt. Dabei sind die Mittelwerte der Gefäßweitenänderungen für die Injektionsstelle (Depotstelle), für die Gefäßgebiete auf der gleichen Hemisphäre (ipsilaterale Gefäßstellen) und für die Gegenseite (kontralaterale Gefäßstellen) jeweils für Arterien (Tab. 1-3, Abb. 1-3) und Venen (Tab. 4-6, Abb. 4-6) getrennt berechnet und aufgeführt worden.

3.1.1 Beobachtung der Piaarterien an der Depotstelle

Bei den Tieren, welche endotoxinfreien Normalliquor subarachnoidal deponiert erhielten (Leerversuche), weiteten sich die Arterien im Durchschnitt um ca. 25 %, wobei unmittelbar nach Liquorgabe und nochmals nach 50 Minuten Maxima der Erweiterungen bis 35 % auftraten. Gegen Versuchsende verringerte sich das Ausmaß der Dilatationen, zeigte aber große Standardabweichungen.

Wurde dem deponierten Liquor eine geringe Menge Endotoxin (3 µg: "E_3") zugesetzt, so dilatierten die Arterien durchschnittlich um 10-20 %. Bei Verwendung größerer Endotoxinmengen (60 µg: "E_{60}") konnten in den ersten 50 Minuten Konstriktionen der Arterien beobachtet werden; später wechselten sich Konstriktionen und Dilatationen (jeweils etwa 10 %) ab (Abb. 1). Bestehende Unterschiede zu den Ergebnissen aus den Leerversuchen ließen sich statistisch sichern (Tab. 1).

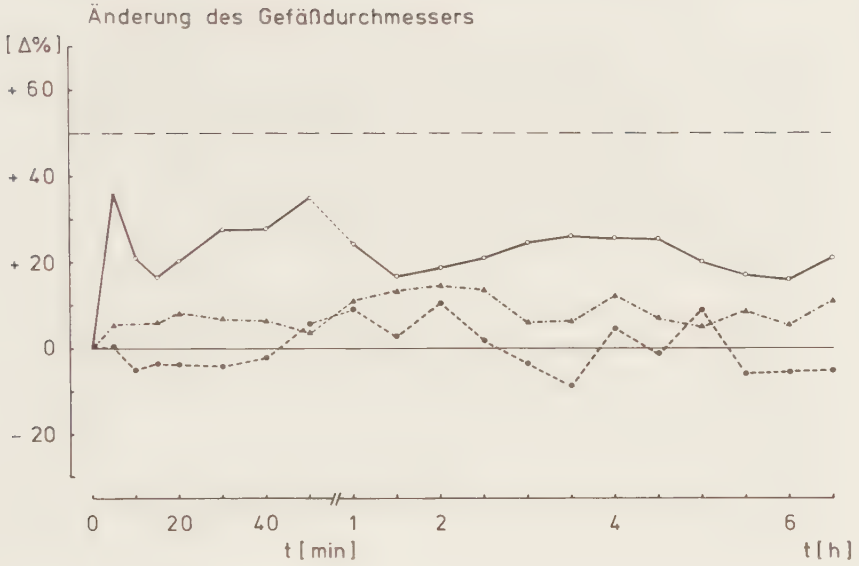

Abb. 1: Übersicht über die mittleren Gefäßweitenänderungen von Piaarterien am Depot nach subarachnoidaler Applikation von Normalliquor bzw. endotoxinhaltigem Normalliquor.
Zeichenerklärung:
o = Leerversuchsreihe (Applikation von 0,3 ml Liquor ohne Endotoxin).
▲ = E_3-Versuchsreihe (Applikation von 0,3 ml Liquor mit Zusatz von 3 µg Endotoxin).
● = E_{60}-Versuchsreihe (Applikation von 0,3 ml Liquor mit Zusatz von 60 µg Endotoxin).
Abszisse: Beobachtungszeit nach subarachnoidaler Liquor- bzw. Endotoxingabe.
Ordinate: Änderung der Gefäßdurchmesser in Prozent des Ausgangswertes.
Dilatationen tragen ein positives, Konstriktionen ein negatives Vorzeichen.

3.1.2 Beobachtung der Piaarterien an den ipsilateralen Gefäßstellen

In den Leerversuchen dilatierten die Arterien an den ispilateralen Gefäßstellen weniger (+10 %) als an der Depotstelle. Bei der E_3-Versuchsreihe konnten dagegen ausgiebigere Dilatationen bis zu 20 % beobachtet werden. Nach Zusatz von 60 µg Endotoxin (E_{60}-Versuchsreihe) waren die Arterien durchgehend konstringiert und unterschieden sich signifikant von der E_3- und Leerversuchsreihe (s. Abb. 2 und Tab. 2).

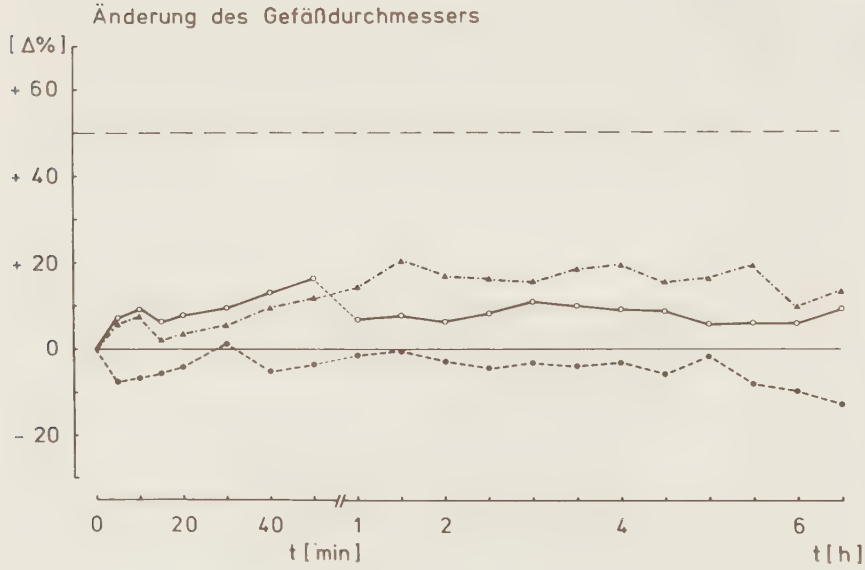

Abb. 2: Übersicht über die mittleren Gefäßweitenänderungen von Piaarterien an den ipsilateralen Gefäßstellen nach subarachnoidaler Applikation von Normalliquor bzw. endotoxinhaltigem Normalliquor. Erläuterungen siehe Legende zu Abb. 1

3.1.3 Beobachtung der Piaarterien an den kontralateralen Gefäßstellen

Fünf Minuten nach der subarachnoidalen Gabe von endotoxinfreiem Liquor (Leerversuche) waren die Arterien ca. 1 % konstringiert, danach dilatierten sie gleichmäßig zunehmend bis 15 % (nach 50 Minuten). Danach verringerten sich die Durchmesser kontinuierlich und zeigten gegen Ende der Beobachtungszeit gegenüber den Ausgangswerten nur sehr geringe Unterschiede. Die Zugabe von 60 µg Endotoxin in den Liquor (E_{60}-Versuchsreihe) bewirkte in der frühen Phase Dilatationen (bis zu 10 %), in der späteren Phase (nach ca. drei Stunden) dann eine leicht zunehmende Konstriktion bis zu 7 %. Bei der E_3-Versuchsreihe dilatierten die Gefäße zwar bis maximal 27 % (Spitze bei zwei Stunden), waren im sonstigen Verlauf aber den anderen Versuchsreihen recht ähnlich (Abb. 3). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Versuchsreihen waren selten (Tab. 3).

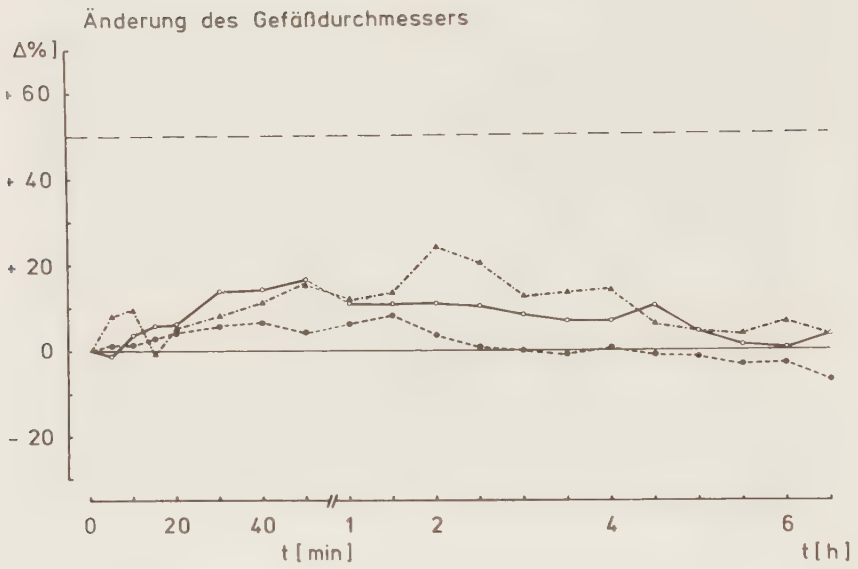

Abb. 3: Übersicht über die mittleren Gefäßweitenänderungen von Piaarterien an den kontralateralen Gefäßstellen nach subarachnoidaler Applikation von Normalliquor bzw. endotoxinhaltigem Normalliquor. Erläuterungen siehe Legende zu Abb. 1

3.1.4 Beobachtung der Piavenen an der Depotstelle

Anders als bei den Arterien erweiterten die Venen aller drei Versuchsreihen ihren Durchmesser. Erst drei Stunden nach Versuchsbeginn entstanden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Versuchsreihen (Tab. 4). Nach der endotoxinfreien, subarachnoidalen Liquorapplikation dilatierten die Venen bis zu 20 % (Leerversuche). Etwas geringere Dilatationen (15 %) waren in der E_3-Versuchsreihe zu beobachten. Bemerkenswert ist, daß die Venen nach der Zugabe von 60 µg Endotoxin in den zu verabreichenden Liquor (E_{60}-Versuchsreihe) ständig zunehmend dilatierten, nach zwei Stunden ca. 30 %, nach 5 1/2 Stunden bis maximal 50 %. Gegen Ende der Beobachtungszeit verminderten sich die Durchmesser in allen Versuchsreihen (s. Abb. 4).

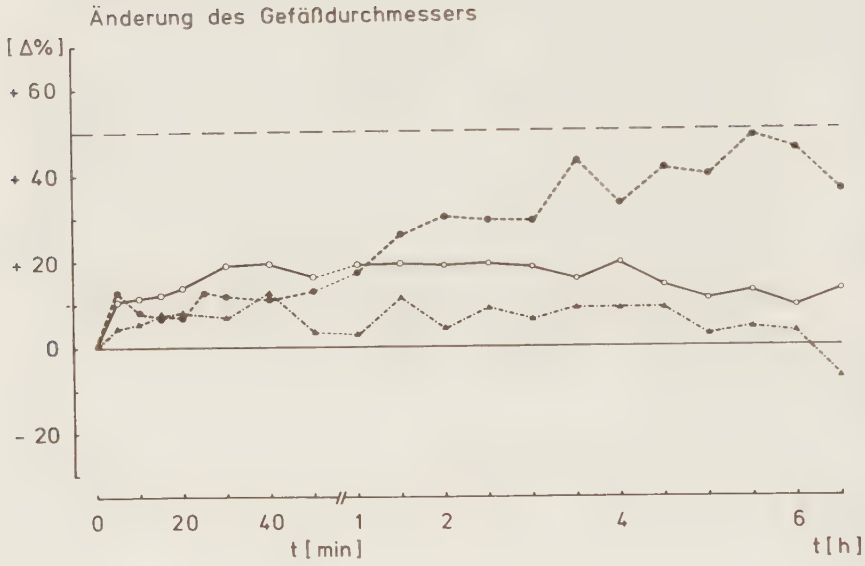

Abb. 4: Übersicht über die mittleren Gefäßweitenänderungen von Piavenen am Depot nach subarachnoidaler Applikation von Normalliquor bzw. endotoxinhaltigem Liquor. Erläuterungen siehe Legende zu Abb. 1

3.1.5 Beobachtung der Piavenen an den ipsilateralen Gefäßstellen

Die Durchmesseränderungen in den drei verschiedenen Versuchsreihen unterschieden sich kaum. Die Venen der Leerversuche (endotoxinfreie, subarachnoidale Liquorapplikation) dilatierten etwas geringer (5-10 %) als bei der E_3- und E_{60}-Versuchsreihe (15-20 %) und erreichten gegen Ende der Beobachtungszeit wieder ihren Ausgangsdurchmesser. In der E_3- und E_{60}-Reihe blieben die Venen bis zum Ende hin dilatiert (Abb. 5). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsreihen waren selten (Tab. 5).

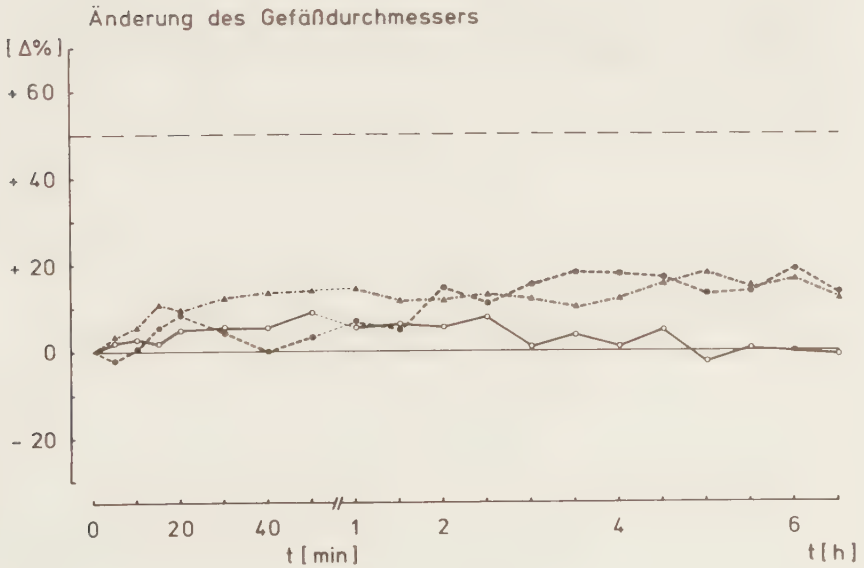

Abb. 5: Übersicht über die mittleren Gefäßweitenänderungen von Piavenen an den ipsilateralen Gefäßstellen nach subarachnoidaler Applikation von Normalliquor bzw. endotoxinhaltigem Liquor. Erläuterungen siehe Legende zu Abb. 1

3.1.6 Beobachtung der Piavenen an den kontralateralen Gefäßstellen

An den Gefäßstellen der dem Depot gegenüberliegenden Hemisphäre dilatierten die Venen nach endotoxinfreier Liquorgabe (Leerversuche) von Beginn an ständig zunehmend. Der nach 2 1/2 Stunden erreichte maximale Durchmesser (+20 %) verringerte sich dann allmählich und betrug gegen Ende der Beobachtungszeit noch 10 %. Wurden dem Liquor 60 µg Endotoxin zugesetzt (E_{60}-Versuchsreihe), so dilatierten die Venen stärker als in den anderen Versuchsreihen (maximal 27 %), hatten aber hohe Standardabweichungen. Bei der E_3-Versuchsreihe konnten während der ersten 20 Minuten Konstriktionen (bis 3,5 %) beobachtet werden, danach andauernde Dilatationen bis höchstens 7 % (Abb. 6). Zwischen den Leerversuchen und der E_{60}-Versuchsreihe bestanden nur selten statistisch signifikante Unterschiede, während diejenigen zwischen der E_3- und E_{60}-Reihe statistisch signifikant waren (Tab. 6).

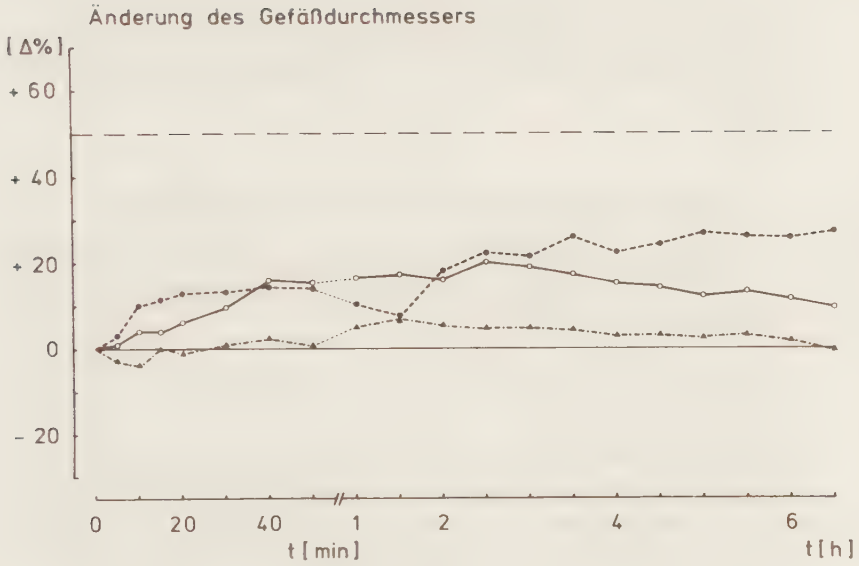

Abb. 6: Übersicht über die mittleren Gefäßweitenänderungen von Piavenen an den kontralateralen Gefäßstellen nach subarachnoidaler Applikation von Normalliquor bzw. endotoxinhaltigem Normalliquor. Erläuterungen siehe Legende zu Abb. 1

3.1.7 Kontrolle des Blutdruckes, der Blutgase und des pH

Während der Versuchsdauer blieben im allgemeinen die arteriellen Blutgase und der pH im Normbereich. Ein Absinken des Blutdruckes während der Versuchsdauer wurde nicht festgestellt.

3.2 Ergebnisse der intravenösen Endotoxininjektion

Bei zehn Katzen wurden die Piagefäße nach einer intravenösen Injektion von 1 mg/kg Endotoxin über 6 1/2 Stunden lang beobachtet.

Bei sieben der zehn Katzen konnte der Schockeintritt infolge der Endotoxininjektion beobachtet werden. Zweimal trat der Schocktod innerhalb der Beobachtungszeit ein. Die beobachteten Durchmesseränderungen bei den sieben Schocktieren wurden statistisch ausgewertet. Als Vergleich diente die kontralaterale Gefäßgruppe der Leerversuchsreihe (endotoxinfreie, subarachnoidale Liquorapplikation, siehe 3.1.3 und 3.1.6). Die Ergebnisse der statistischen Auswertung aus dieser Versuchsreihe sind in den Tabellen 7 und 8 zusammengefaßt. In den Abb. 7 und 8 sind die mittleren Durchmesseränderungen dieser Versuche und diejenigen der genannten Leerversuchsreihe abgebildet worden.

3.2.1 Beobachtung der Piaarterien

Die mittleren Durchmesserschwankungen während der Schockversuche unterscheiden sich nur geringfügig von denen der Leerversuche (siehe 3.1.3). Bis ca. vier Stunden ist ein paralleler Verlauf zu verzeichnen, der ebenfalls mit einer negativen Zacke von -1 % fünf Minuten nach der intravenösen Endotoxininjektion beginnt und danach in eine ungefähr 10 %-ige Dilatation übergeht (Abb. 7). Nach vier Stunden sind unterschiedliche Tendenzen zwischen Leerversuchen und Schockversuchen vorhanden, bleiben aber statistisch gesehen ohne Belang (s. Tab. 7).

Bei zwei Katzen trat der Schocktod innerhalb der Beobachtungszeit, nach ca. fünf Stunden ein. In beiden Fällen waren wenige Minuten vor dem Schocktod die Arteriendurchmesser im Mittel etwas vermindert (5 %).

3.2.2 Beobachtung der Piavenen

Von Beginn an dilatierten die Venen in Leerversuchen (siehe 3.1.6) und Schockversuchen gleichmäßig zunehmend bis maximal 25 % (nach 2 1/2 Stunden). Danach verkleinerten sich die Durchmesser gegen Ende der Beobachtungszeit bis auf 10 %, siehe auch Abb. 8. Gegenüber den Leerversuchen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Tab. 8).

Die Durchmesseränderungen bei den zwei Tieren, die innerhalb der Beobachtungszeit starben, waren wenige Minuten vor dem Schocktod unterschiedlich. Während sie im einen Fall durchschnittlich bis 55 % dilatiert waren, konnten im anderen Fall durchschnittliche Konstriktionen bis 20 % beobachtet werden.

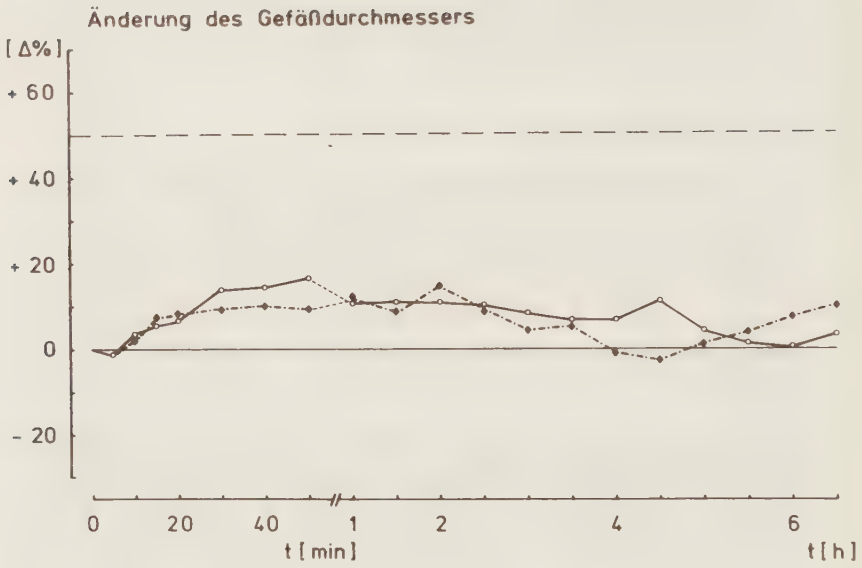

Abb. 7: Übersicht über die mittleren Gefäßweitenänderungen von Piaarterien nach der intravenösen Endotoxininjektion (1 mg/kg) und während der Leerversuche (siehe 3.1.3: kontralaterale Gefäßgruppe bei subarachnoidaler Applikation von Liquor ohne Endotoxinzusatz).
Zeichenerklärung:
o = Leerversuchsreihe
♦ = Schockversuchsreihe (intravenöse Endotoxininjektion von 1 mg/kg).
Abszisse: Beobachtungszeit nach intravenöser Endotoxingabe bzw. nach subarachnoidaler Liquorapplikation.
Ordinate: Änderung der Gefäßdurchmesser in Prozent des Ausgangswertes.
Dilatationen tragen ein positives, Konstriktionen ein negatives Vorzeichen.

Legende zu Abb. 8: Übersicht über die mittleren Gefäßweitenänderungen von Piavenen nach intravenöser Endotoxininjektion und während der Leerversuche (siehe 3.1.6: kontralaterale Gefäßgruppe bei subarachnoidaler Applikation von Liquor ohne Endotoxinzusatz). Erläuterung siehe Legende zu Abb. 7

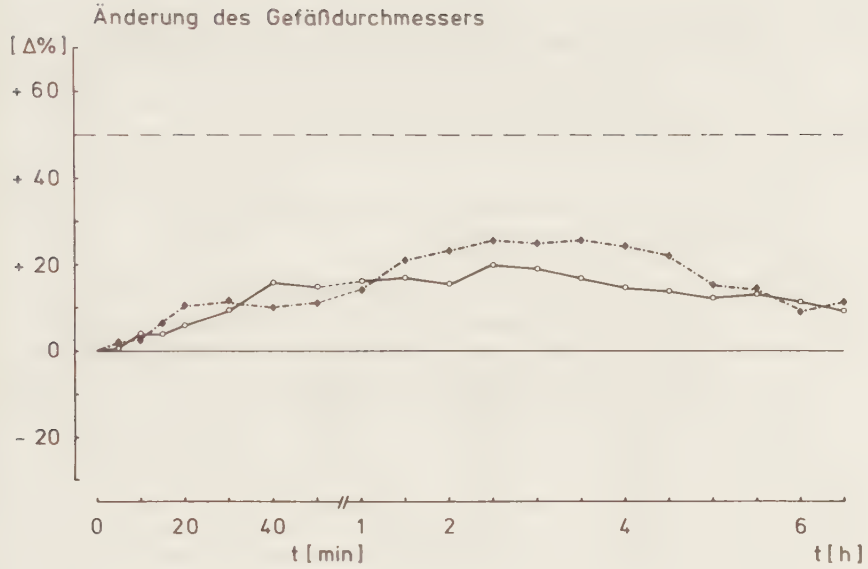

Abb. 8: Legende siehe S. 30

3.2.3 Kontrolle des Blutdruckes, der Blutgase und des arteriellen pH

Die Blutdruckverläufe in den verschiedenen Versuchen waren nicht einheitlich. Viermal konnte direkt nach der Endotoxininjektion ein initialer Blutdruckabfall beobachtet werden, der sich aber jeweils schnell wieder an normale Werte anglich (ca. 120 mm Hg). Im allgemeinen konnte man nach ca. zwei Stunden ein Ansteigen über den Ausgangswert beobachten. Zwei bis drei Stunden vor dem Todeseintritt sank der Blutdruck meistens leicht ab, um dann in weniger als 30 Minuten auf Null abzufallen. Der Tod trat zweimal innerhalb von 6 1/2 Stunden, dreimal innerhalb von 11 Stunden und zweimal erst 15 Stunden nach Injektionsbeginn ein.

Der PO_2 hielt sich im Normbereich, während der PCO_2 auf niedrige Werte absank. Die Kontrollen des Säure-Basenhaushaltes ergaben eine leichte Tendenz zur metabolischen Azidose.

3.3 Ergebnisse der Mikroperfusion von Piaarterien mit Normal- und Schockserum

Bei neun Katzen wurden die Auswirkungen der Mikroperfusion von Piaarterien mit Normalserum und Schockserum beobachtet. Die Reaktionen wurden vor und während der Mikroperfusion nach 30, 60 und 120 Sekunden fotografiert. In der Tab. 9 und Abb. 9 sind die Ergebnisse für Normal- und Schockserum dargestellt.

3.3.1 Beobachtungen der Piaarterien nach Mikroperfusion mit Normalserum

Die periarterielle Mikroperfusion mit Normalserum ergab eine mit der Zeit zunehmende Verringerung des mittleren Gefäßdurchmessers:
nach 30 Sekunden 7,5 %, nach 60 Sekunden 12 %,
nach 120 Sekunden 14 % (s. auch Abb. 9 und Tab. 9).

3.3.2 Beobachtungen der Piaarterien nach Mikroperfusion mit Schockserum

Die Ergebnisse der periarteriellen Mikroperfusion mit Schockserum ergaben eine geringere, aber ebenfalls mit der Zeit zunehmende Kontraktion:
nach 30 Sekunden 1,3 %, nach 60 Sekunden 2,7 %,
nach 120 Sekunden 5 % (s. auch Abb. 9 und Tab. 9).

Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Normalserum- und Schockserumversuche sind statistisch signifikant ($p < 0{,}01$).

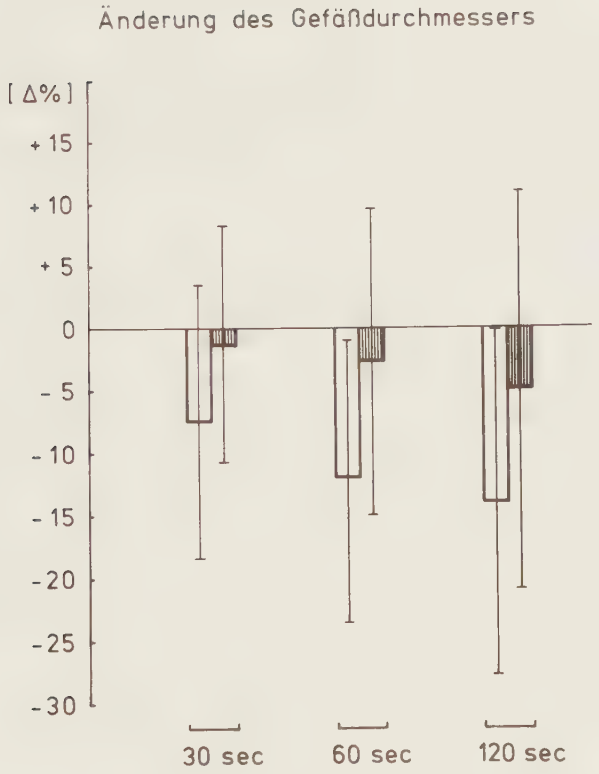

Abb. 9: Darstellung des Reaktionsverhaltens der Piaarterien nach lokaler, perivaskulärer Mikroperfusion mit Normal- und Schockserum.
Zeichenerklärung:
□ = Normalserumperfusion
▨ = Schockserumperfusion
Abszisse: Beobachtungszeit der Piagefäßweiten nach Beginn der Mikroperfusion.
Ordinate: Änderung der Gefäßdurchmesser in Prozent des Ausgangswertes.
Dilatationen tragen ein positives, Konstriktionen ein negatives Vorzeichen

4. Diskussion

Bei der Entstehung des Endotoxinschocks sind pathophysiologische Vorgänge an den Gefäßen mitbeteiligt. Nach GILBERT (1960) soll in den Blutkreislauf gegebenes Endotoxin unmittelbar auf die glatten Gefäßmuskelzellen einwirken oder auch im Blut Mediatoren (vasoaktive Substanzen) freisetzen; eine direkte Wirkung auf das Zentralnervensystem, welches dann sekundär die Gefäße fehlinnerviert, wäre ebenfalls denkbar.

Die von SCHMAHL und Mitarb. (1973) und von SCHLOTE (1975) beschriebenen morphologischen Veränderungen an Präkapillaren der Hirnrinde könnten als Teilmechanismus der letalen Endotoxinwirkung betrachtet werden. Die Autoren konnten an den genannten Hirnrindengefäßen innerhalb von Endothelzellen eine Vermehrung von Organellen (Polyribosomen, Golgi-Vesikel) sowie die Bildung von Mikrovilli an der Endotheloberfläche beobachtèn. Sie deuteten dies als aktive Auseinandersetzung der Endothelzellen mit dem Endotoxin, zumal sich die entstandenen Strukturveränderungen von solchen unterscheiden, wie sie nach Hypoxie oder Ischämie auftreten. Weiterhin wurden Schwellungen perikapillärer Astrozytenfortsätze, verengte, deformierte und komprimierte Kapillaren sowie zahlreiche Mikrothromben beobachtet. Ein erhöhter Gefäßwiderstand könnte die Folge dieser Veränderungen sein und trotz des relativ hohen Blutdruckes zu einer Abnahme der Blutzirkulation in der terminalen Endotoxinschockphase führen. Die Durchblutungsverminderung und der Abfall des kortikalen PO_2 (SCHMAHL, 1971; SCHMAHL und Mitarb., 1973) könnten die in dieser Phase auftretenden Störungen des Zentralnervensystems, wie z.B. Bewußtseinsstörungen, Krämpfe und Ataxie (WEIL und Mitarb., 1956; SIMMONS und Mitarb. (I), 1968) erklären.

Auch Beobachtungen von LILLEHEI und MacLEAN (1958) deuten auf die Rolle von Gehirndurchblutungsstörungen beim Schockgeschehen hin. Sie stellten fest, daß Tiere, denen Endotoxin intravenös injiziert wurde, infolge eines Atemstillstandes

starben, während das Herz noch eine Zeitlang weiterschlug. Dies ist ihrer Meinung nach auf ischämische Bezirke in der Medulla oblongata zurückzuführen.

"Degenerative Schädigungen" an Endothelien wurden auch schon von ZDRODOWSKI (1928) beobachtet. APITZ (1934) stellte lediglich eine "veränderte Reaktionslage" nach Endotoxin fest, während MacGRATH und STEWART (1969) zerstörte und fehlende Endothelzellkerne beschrieben. Allerdings lagen bei den vorhergehenden Autoren keine Beobachtungen über Gehirngefäße vor, deren Endothelien sich aber strukturell und funktionell von denen anderer Gefäßbereiche unterscheiden sollen (HAGER, 1961; CERVÓS-NAVARRO, 1964; KARNOVSKY, 1967).

Geht man von der Vorstellung aus, daß die Endothelzellen zusammen mit der Basalmembran ein Diffusionshindernis für das hochmolekulare Endotoxin bilden, dann würde ein direkter Einfluß des Endotoxins auf die Gefäßmuskelzelle nur bei Umgehung dieser Barriere vorstellbar sein. Daß Endotoxin bei intravenöser Injektion erst sehr spät eine Wirkung an den Gefäßmuskeln von Piagefäßen zu zeigen scheint (SCHLOTE, 1975), spricht für die langsam wirksam werdende Schädigung dieser Barriere. Dadurch, daß wir in unserer Versuchsserie ein subarachnoidales Endotoxindepot gesetzt hatten, war dem Endotoxin die Möglichkeit gegeben, die glatte Muskulatur direkt zu erreichen. Da die Wände der kleinen Gehirngefäße nicht mit vasa vasorum ausgestattet sind, können Veränderungen des extravasalen Milieus direkt auf die glatten Muskelzellen einwirken, ohne Beeinflussung durch Auswaschvorgänge (BETZ, 1973).

Bei unseren Versuchen konnten wir beobachten, daß an den Stellen, wo eine genügend hohe, in Liquor gelöste Endotoxinmenge (60 µg bei der E_{60}-Versuchsreihe) subarachnoidal verabreicht wurde, sich die mittleren Gefäßweitenänderungen der Piaarterien statistisch signifikant unterschieden von Durchmesseränderungen, wie sie nach der subarachnoidalen Gabe von Normalliquor (Leerversuche) oder Liquor mit nur 3 µg Endotoxin-

gehalt (E_3-Versuchsreihe) auftreten. Während im Leerversuch die Arterien an der Depotstelle durchgehend dilatiert waren, zeigten bei der E_{60}-Versuchsreihe die Arterien in der ersten Stunde eine leichte Konstriktion (5 %) und später abwechselnd Dilatationen (10 %) und Konstriktionen (10 %). Etwas weiter entfernt gelegene Gefäße auf derselben Hemisphäre verhielten sich nur andeutungsweise ähnlich. Auf der dem Depot gegenüberliegenden Hemisphäre waren keine Unterschiede mehr zu erkennen.

Bei den Venen konnten ebenfalls nur an der Depotstelle und bei einer verabreichten Endotoxinmenge von 60 µg statistisch signifikante Unterschiede gegenüber den Leerversuchen und der E_3-Versuchsreihe gefunden werden. In den beiden letzten Versuchsreihen dilatierten die Venen bis zu maximal 20 %, während bei der E_{60}-Versuchsreihe die Dilatationen bis auf 50 % anstiegen.

Die differierenden Piagefäßreaktionen nach subarachnoidaler Gabe von endotoxinfreiem und endotoxinhaltigem Liquor sprechen dafür, daß bei genügend hoher Endotoxinkonzentration im perivaskulären Raum das Endotoxin direkt den Piagefäßtonus beeinflussen kann. Der Vorgang, wie Endotoxin auf die Gefäßmuskelzelle einwirkt, und weshalb die Arterien anders reagieren als die Venen, ist jedoch unbekannt.

Über eine direkte Wirkung des Endotoxins auf Mesoarteriolen der Ratte berichteten ZWEIFACH und Mitarb. (1956). Sie konnten nach Gabe kleiner Endotoxindosen eine Hyperreaktivität der Arteriolen gegenüber Adrenalin beobachten, während große Endotoxindosen eine Hyporeaktivität und Dilatation auslösten. Die abnorme Reaktion der Gefäße gegenüber Katecholaminen soll nach Ansicht der Autoren die Hauptursache des Kreislaufkollapses sein. Da Piagefäße ebenfalls reichlich mit adrenergen Nervenfasern versorgt sein sollen (FALCK und Mitarb., 1965), könnte auch hier ein ähnlicher Mechanismus wirksam sein.

Über eine weitere Möglichkeit, wie Endotoxin auf Kontraktionsvorgänge einwirken kann, berichten HESS und BRIGGS (1971). Durch in vitro Experimente mit Herzmuskelzellen zeigten sie, daß Endotoxin die ATP abhängige Kalziumaufnahme durch das sarkoplasmatische Retikulum hemmt. Für den Kontraktionsvorgang würde somit weniger Kalzium zur Verfügung stehen. Die dennoch nachweisbare Kontraktion soll auf die vermehrte Katecholaminausschüttung zurückzuführen sein.

Die Frage, ob Endotoxin direkt auf das Zentralnervensystem einwirkt, war Gegenstand vieler Untersuchungen. Die von ROMBERG (1899) vermutete Beeinflussung des Vasomotorenzentrums durch akute, hochfieberhafte Infektionskrankheiten beruhte auf folgender Beobachtung: Bei Experimenten mit infizierten Kaninchen waren infolge einer atypischen Blutverteilung zwar die Splanchnikusgefäße überfüllt, Gehirn, Herz und Muskel dagegen enthielten zu wenig Blut. Das gleiche Bild entsteht aber auch nach der Durchschneidung des Halsmarks, also nach der Abtrennung übergeordneter, vasomotorischer Zentren.

Die Bedeutung des Zentralnervensystems beim Endotoxinschockgeschehen wurde von PENNER und KLEIN (1952) herausgestellt. Sie kreuzten experimentell den Blutgehirnkreislauf zweier Hunde, bei welchen die Blutversorgung für das Gehirn des einen Hundes vom Körper des Partnerhundes stammte und umgekehrt. Das einem der Hunde intravenös verabreichte Endotoxin erreichte somit nur das Gehirn des Partnerhundes und nur dieser zeigte typische Schocksymptome. Allerdings blieben diese Ergebnisse nicht unwidersprochen (WEIL und Mitarb., 1956; DONALD und Mitarb., 1958). WEIL machte einmal auf die zahlreichen intraspinalen und -kutanen Blutverbindungen aufmerksam und zum anderen darauf, daß das von PENNER und KLEIN verwendete Bakterium (Sh. dys.) zusätzlich ein Neurotoxin bildet (s. a. DAVIS, 1969).

Allgemein anerkannt dagegen sind die Ergebnisse verschiedener Autoren, welche nach Einbringen minimaler Endotoxindosen in den III. Ventrikel nachweisen konnten, daß die dortige

Applikation weitaus wirkungsvoller ist als eine intravenöse Endotoxininjektion (TARDIEU, 1942; PENNER und BERNHEIM, 1960; PALMERIO und Mitarb., 1963; SIMMONS und Mitarb. (II), 1968).

Die bei unseren Versuchen subarachnoidal verabreichten Endotoxinmengen hatten keine systemischen Auswirkungen (z.B. Blutdruckabfall) zur Folge. Dies mag zum einen daran liegen, daß der Diffusionsweg von der Gehirnoberfläche zu vasomotorisch aktiven Zentren zu weit ist, zum anderen, daß eine Dosis von 60 µg Endotoxin eine doch zu geringe Menge ist, um systemische Effekte zu erzielen.

Nach TRIPPODO und Mitarb. (1973) wäre die Voraussetzung für eine direkte Beeinflussung des Zentralnervensystems eine Passage des Endotoxin durch die Blut-Hirn-Schranke. Aber die Berichte über eine Passage von Endotoxin durch die Gefäßwände (RUBENSTEIN und Mitarb., 1962) und den Übertritt von Endotoxin in den Liquorraum (BENNETT und Mitarb., 1957) blieben umstritten. Mit Verteilungsmessungen durch radioaktiv markiertes Endotoxin (STARZECKI und Mitarb., 1967; BRAUDE und Mitarb., 1955) und mit Hilfe des hochempfindlichen Limulus-Polyphemus-Lysat-Tests (LPL-Test; LEVIN und BANG, 1964; CARIDIS und Mitarb., 1972) konnte bisher kein intravenös verabreichtes Endotoxin im Liquor nachgewiesen werden. Einen weiteren Beweis dafür, daß Endotoxin primär nicht das Zentralnervensystem beeinflußt, sehen SIMMONS und Mitarb.(I) (1968) darin, daß sich die pathologischen Veränderungen nach Endotoxingabe in den Liquorraum signifikant von denjenigen nach intravenöser Verabreichung unterscheiden. Eine Erklärung für diese unterschiedlichen Auswirkungen könnten die verschiedenen Absorptionseigenschaften der Liquor-Hirn- und der Blut-Hirn-Schranke sein (BAKAY, 1957). SCHMAHL (1971) wies auf mögliche Zusammenhänge hin, die zwischen der während des Schocks auftretenden Sympathikusaktivierung (WEIL und Mitarb., 1956; PALMERIO und Mitarb., 1963) und der erhöhten Permeabilität verschiedener Gehirngefäßgebiete, besonders im Bereich des Hypothalamus, bestehen.

Nach intravenöser Endotoxingabe (1 mg/kg) konnten wir bei unseren Versuchen beobachten, daß während des gesamten Beobachtungszeitraumes die Durchmesseränderungen der Piaarterien und -venen denen der Leerversuche in Ausmaß und zeitlichem Verlauf sehr ähnlich waren. Es ergab sich somit für die Dauer der Beobachtungszeit kein Hinweis darauf, daß Endotoxin die Piagefäßwand durchdringt bzw. deren Reaktion verändert. Weiterhin können diese Befunde so gedeutet werden, daß intravenös verabreichtes Endotoxin weder über nervöse Mechanismen noch über intravasal freigesetzte Mediatorsubstanzen an den Piagefäßen wirksam wurde.

Der Frage nach gefäßaktiven Substanzen nachgehend, applizierten wir kleinen Piaarterien perivaskulär Serum von Tieren, die einen Schock hatten und verglichen es mit den Reaktionen nach der Perfusion von Normalserum. Übereinstimmend mit anderen Autoren (RAYNOR und Mitarb., 1961; BRANDT und Mitarb., 1975) konnten wir nach perivaskulärer Perfusion mit normalem Serum der Katze beobachten, daß die Gefäße ihren Durchmesser verminderten. In unseren Versuchen hatten die Gefäße 120 Sekunden nach Perfusionsbeginn ihren Durchmesser um 14 % verringert. Die Perfusion mit Schockserum dagegen ergab nach 120 Sekunden eine etwas geringere Konstriktion von 5 % (siehe Abb. 9). Die Unterschiede waren jedoch statistisch signifikant ($p > 0,01$). Da Endotoxin nach seiner intravenösen Verabreichung schnell aus dem Blutkreislauf verschwinden soll (BRAUDE und Mitarb., 1955), kann es für die verminderte Konstriktion nicht verantwortlich sein. Ob die abgeschwächte Reaktion auf während des Endotoxinschocks freigesetzte Substanzen zurückzuführen ist, kann durch unsere Versuche nicht ausgesagt werden. Die Unterschiede der Reaktionen bei perivaskulärer Injektion normaler und behandelter Tiere weisen jedoch in die Richtung. Die Berichte verschiedener Autoren über das Auftreten solcher vasoaktiver Substanzen ergeben kein eindeutiges Bild. Biochemische Analysen und vergleichende Experimente mit den vermuteten Substanzen ergaben, daß Histamin, Adrenalin und Serotoninblutspiegel beim Schockgeschehen erhöht sind; über erhöhte Angiotensinspiegel, über

das Erscheinen vasoaktiver Polypeptide im Blut und über höheren Prostaglandingehalt im Liquor wurde berichtet (WEIL und Mitarb., 1956; ARMIN und GRANT, 1957; GILBERT, 1960; NYKIEL und GLAVINO, 1961; LILLEHEI und Mitarb., 1963; HINSHAW, 1964; VICK, 1964; HALL und HODGE, 1971; PARRATT, 1973). Die möglichen Auswirkungen dieser verschiedenen Mediatoren sind allerdings schwierig darzustellen, da zusätzlich noch Interaktionen der Mediatoren untereinander möglich sein sollen (SCHAYER, 1964).

Einen Einfluß könnte vielleicht auch das von PETERSON und BRUNSON (1959) erwähnte Absinken des Serum-Kalziums beim Endotoxinschock haben. Die Autoren konnten bei Kaninchen vier bis fünf Stunden nach der Endotoxininjektion Serum-Kalziumwerte bis zu 3 mg% unterhalb des Normalwertes beobachten. Nach KNABE und BETZ (1972) hat eine herabgesetzte Kalziumkonzentration im Extravasalraum eine verminderte Piagefäßkonstriktion zur Folge.

Im allgemeinen bereiten die verschiedenen Möglichkeiten, wie Endotoxin wirken könnte, Schwierigkeiten bei der Deutung des komplexen Endotoxinschockgeschehens. Hinzu kommt noch die Frage, inwiefern eine experimentelle, einmalige Endotoxinüberschwemmung des Körpers vergleichbar mit den Verhältnissen während eines septischen Schocks beim Menschen ist; auch die unterschiedlichen Reaktionsweisen verschiedener Tierspezies macht es schwierig, das Endotoxinschock-Modell auf den Menschen zu übertragen (WEIL und Mitarb., 1964; THAL und Mitarb., 1971).

5. Zusammenfassung

Um die Auswirkungen von Endotoxin (ETU 46 von E. coli) auf den Durchmesser von Piagefäßen (50-200 µm) zu untersuchen, wurden durch das gefensterte Schädeldach von insgesamt 23 narkotisierten Katzen die Piagefäße nach subarachnoidaler Gabe von in Liquor gelöstem Endotoxin (drei Versuchsreihen: Liquor ohne Endotoxin und Liquor mit 3 µg und 60 µg Endotoxinzusatz) und nach intravenöser Endotoxingabe (1 mg/kg) über 6 1/2 Stunden lang beobachtet, zu vorgegebenen Zeitintervallen fotografiert und die Durchmesser ausgemessen. In einer weiteren Versuchsserie wurde bei neun ebenfalls narkotisierten Katzen die Reaktion kleiner Piaarterien (50-200 µm) nach perivaskulärer Mikroperfusion mit normalem Serum und mit Serum, welches nach Schockeintritt gewonnen wurde, beobachtet.

Die subarachnoidale Liquor- bzw. Endotoxinapplikation ergab hauptsächlich an der Applikationsstelle deutliche Reaktionen: Die Gabe von endotoxinfreiem Liquor in den Subarachnoidalraum bewirkte an den Arterien eine die gesamte Beobachtungszeit (6 1/2 Stunden) andauernde Dilatation, die bis zu 25 % des Ausgangswertes betrug (Leerversuche).

Nach Zusatz von 60 µg Endotoxin in den Liquor waren die Arterien anfangs konstringiert (5 %), nach einer Stunde begannen sich Dilatationen bis zu 10 % mit Konstriktionen (10 %) abzuwechseln. Die Venen dilatierten bei den Leerversuchen bis zu ca. 20 %, während der 60 µg Endotoxin enthaltende Liquor Dilatationen bis zu 50 % bewirkte. Die Unterschiede waren bei Arterien und Venen statistisch signifikant.

Nach der intravenösen Endotoxininjektion konnte gegenüber den Leerversuchen weder bei Arterien noch bei Venen ein Unterschied der Gefäßreaktionen festgestellt werden.

Die periarterielle Mikroperfusion mit Schockserum ergab statistisch signifikante, geringere Konstriktionen (5 %) als die mit Normalserum (14 %).

Die sich ergebenden Folgerungen sind:

1. Perivaskulär appliziertes, in Liquor gelöstes Endotoxin kann bei genügender Konzentration den Tonus von Piagefäßen (Arterien sowie Venen) beeinflussen.
2. Arterien und Venen reagieren in gegensätzlicher Weise auf perivaskulär appliziertes Endotoxin. Arterien neigen häufig zur Verminderung des Gefäßdurchmessers, während Venen sich häufiger erweitern.
3. Intravenös verabreichtes Endotoxin hat in der Beobachtungszeit (6 1/2 Stunden) keinen statistisch nachweisbaren Einfluß auf den Piagefäßdurchmesser.
4. Serum von Tieren, welche einen Schock hatten, bewirkte nach perivaskulärer Applikation an Piaarterien geringere Konstriktionen als normales Serum. Möglicherweise ist dies auf im Schockserum enthaltene Substanzen (Mediatoren) zurückzuführen, die durch Endotoxin während des Schockgeschehens freigesetzt werden.

6. Legenden zu den Tabellen 1-9

Tab. 1

Arterien der Depotstelle

Zusammenstellung der durchschnittlichen Durchmesseränderungen pialer Arterien nach subarachnoidaler Applikation von Normalliquor bzw. endotoxinhaltigem Normalliquor.

L = Leerversuchsreihe (0,3 ml Normalliquor ohne Endotoxin)

E_3 = Versuchsreihe mit 3 µg Endotoxin in 0,3 ml Normalliquor

E_{60} = Versuchsreihe mit 60 µg Endotoxin in 0,3 ml Normalliquor

n = Anzahl der untersuchten Gefäße

$\bar{x}$ = Mittelwert der Durchmesseränderungen in Prozent vom Ausgangswert

s = Standardabweichung

p = p-Wert (aus t-Test)

v = versus

Tab. 2

Arterien der ipsilateralen Gefäßstellen

Erläuterungen siehe Tab. 1

Tab. 3

Arterien der kontralateralen Gefäßstellen

Erläuterungen siehe Tab. 1

Tab. 4
Venen der Depotstelle
Zusammenstellung der durchschnittlichen Durchmesseränderungen pialer Venen nach subarachnoidaler Applikation von Normalliquor bzw. endotoxinhaltigem Normalliquor.

L = Leerversuchsreihe (0,3 ml Normalliquor ohne Endotoxin)
E_3 = Versuchsreihe mit 3 µg Endotoxin in 0,3 ml Normalliquor
E_{60} = Versuchsreihe mit 60 µg Endotoxin in 0,3 ml Normalliquor
n = Anzahl der untersuchten Gefäße
$\bar{x}$ = Mittelwert der Durchmesseränderungen in Prozent vom Ausgangswert
s = Standardabweichung
p = p-Wert (aus t-Test)
v = versus

Tab. 5
Venen der ipsilateralen Gefäßstellen
Erläuterungen siehe Tab. 4

Tab. 6
Venen der kontralateralen Gefäßstellen
Erläuterungen siehe Tab. 4

Tab. 7
Zusammenstellung der durchschnittlichen Durchmesseränderungen pialer Arterien nach intravenöser Injektion von 1 mg/kg Endotoxin ETU 46 (Endotoxinschockversuch)

n = Anzahl der untersuchten Gefäße
$\bar{x}$ = Mittelwert der Durchmesseränderungen in Prozent vom Ausgangswert
s = Standardabweichung

Tab. 8

Zusammenstellung der durchschnittlichen Durchmesseränderungen pialer Venen nach intravenöser Injektion von 1 mg/kg Endotoxin ETU 46 (Endotoxinschockversuch).

n = Anzahl der untersuchten Gefäße
$\bar{x}$ = Mittelwert der Durchmesseränderungen in Prozent vom Ausgangswert
s = Standardabweichung

Tab. 9

Zusammenstellung der durchschnittlichen Durchmesseränderungen pialer Arterien während perivaskulärer Mikroperfusion von Normalserum und Schockserum.

n = Anzahl der untersuchten Gefäße
$\bar{x}$ = Mittelwert der Durchmesseränderungen in Prozent vom Ausgangswert
s = Standardabweichung

Tabelle 1		Durchmesseränderung [Δ %]						
Versuchs-reihe		Zeit [min]						
		5	10	15	20	30	40	50
L	n	12	11	12	12	11	12	9
	$\bar{x}$	36,7	21,1	16,7	20,4	27,6	27,7	35,3
	s(±)	15,4	13,4	15,5	19,6	16,2	24,0	17,0
E_3	n	11	12	12	12	12	12	11
	$\bar{x}$	5,6	5,7	5,9	8,1	6,9	6,7	3,8
	s(±)	10,1	9,5	15,5	10,4	9,8	12,0	22,0
E_{60}	n	9	9	9	9	9	9	8
	$\bar{x}$	0,3	-4,9	-3,5	-3,8	-3,9	-1,9	7,0
	s(±)	13,6	7,1	12,4	7,8	10,2	12,1	17,2
p(L v. E_3)		<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01
p(L v. E_{60})		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
p(E_3v. E_{60})		n.s.	<0,01	n.s.	<0,01	<0,05	n.s.	n.s.

Forts.Tab.1		Zeit [h]						
		1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
L	n	12	12	12	12	11	12	12
	$\bar{x}$	24,4	16,9	18,7	21,0	24,9	26,3	25,8
	s(±)	23,3	52,9	22,6	26,5	28,3	27,1	27,9
E_3	n	12	12	12	12	12	11	12
	$\bar{x}$	11,1	13,5	14,4	13,8	6,2	6,4	12,7
	s(±)	17,1	15,7	18,9	19,9	15,7	16,4	20,5
E_{60}	n	9	8	9	9	9	9	9
	$\bar{x}$	9,5	2,8	10,7	1,6	-3,8	-8,5	5,0
	s(±)	25,0	15,7	23,4	16,1	19,1	19,2	21,4
p(L v. E_3)		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	<0,05	n.s.
p(L v. E_{60})		n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05
p(E_3v. E_{60})		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	n.s.

Forts.Tab.1		Zeit [h]						
		4,5	5	5,5	6	6,5		
L	n	12	12	12	12	12		
	$\bar{x}$	25,6	20,1	17,3	16,0	20,9		
	s(±)	33,8	44,1	43,9	38,6	32,5		
E_3	n	12	12	9	9	9		
	$\bar{x}$	7,0	5,1	8,9	5,4	11,2		
	s(±)	18,2	17,0	10,8	11,0	11,7		
E_{60}	n	9	9	9	9	9		
	$\bar{x}$	-1,7	9,6	-5,6	-5,0	-5,0		
	s(±)	15,5	14,1	9,9	12,9	14,2		
p(L v. E_3)		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.		
p(L v. E_{60})		<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05		
p(E_3v. E_{60})		n.s.	n.s.	<0,05	<0,05	<0,01		

Tabelle 2		Durchmesseränderung [Δ %]						
Versuchs-reihe		Zeit [min]						
		5	10	15	20	30	40	50
L	n	24	24	24	24	24	24	18
	$\bar{x}$	7,3	9,4	6,3	8,0	9,7	13,1	16,6
	s(±)	13,1	13,0	13,8	16,6	14,8	16,7	15,5
E_3	n	16	19	17	25	25	25	25
	$\bar{x}$	6,2	7,7	2,3	3,8	5,8	10,0	12,1
	s(±)	11,0	9,3	11,1	13,1	12,9	18,9	15,2
E_{60}	n	24	24	24	24	24	23	24
	$\bar{x}$	-7,5	-6,6	-5,6	-3,9	1,5	-5,0	-3,4
	s(±)	8,9	9,5	11,9	7,9	32,2	9,7	14,0
p(L v. E_3)		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p(L v. E_{60})		<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	n.s.	<0,01	<0,01
p(E_3v. E_{60})		<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	n.s.	<0,01	<0,01

Forts.Tab. 2		Zeit [h]						
		1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
L	n	24	24	24	24	24	24	24
	$\bar{x}$	7,0	8,0	6,8	8,4	11,1	10,2	9,3
	s(±)	25,8	15,7	17,2	17,4	20,5	20,4	19,9
E_3	n	25	25	25	25	25	25	25
	$\bar{x}$	14,7	20,8	17,0	16,5	15,6	18,8	19,1
	s(±)	16,0	13,8	12,8	15,1	15,8	18,0	14,6
E_{60}	n	24	24	24	24	23	24	24
	$\bar{x}$	-0,9	-0,4	-2,5	-4,1	-2,9	-3,7	-3,1
	s(±)	14,5	13,9	17,5	16,2	14,8	12,8	16,1
p(L v. E_3)		n.s.	<0,05	<0,01	<0,05	n.s.	n.s.	<0,05
p(L v. E_{60})		n.s.	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
p(E_3v. E_{60})		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Forts.Tab. 2		Zeit [h]						
		4,5	5	5,5	6	6,5		
L	n	24	24	24	23	24		
	$\bar{x}$	8,9	5,9	6,2	6,2	9,5		
	s(±)	17,5	22,7	21,6	17,3	17,8		
E_3	n	25	25	25	22	23		
	$\bar{x}$	15,5	16,8	19,4	9,9	13,6		
	s(±)	23,0	24,6	20,6	21,1	16,7		
E_{60}	n	24	24	24	24	24		
	$\bar{x}$	-5,5	-1,2	-7,7	-9,6	-12,5		
	s(±)	14,5	21,8	14,4	14,3	9,6		
p(L v. E_3)		n.s.	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.		
p(L v. E_{60})		<0,01	n.s.	<0,05	<0,01	<0,01		
p(E_3v. E_{60})		<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01		

Tabelle 3		Durchmesseränderung [Δ %]						
Versuchs-reihe		Zeit [min]						
		5	10	15	20	30	40	50
L	n	33	36	36	36	36	36	27
	$\bar{x}$	-0,9	3,8	6,0	6,7	14,1	14,5	16,6
	s(±)	8,4	12,8	17,0	21,0	24,0	25,4	28,5
E_3	n	24	26	27	27	27	27	27
	$\bar{x}$	7,8	9,9	-0,7	5,6	8,3	11,5	16,6
	s(±)	15,5	19,0	17,6	20,8	16,6	21,4	29,7
E_{60}	n	30	30	30	30	30	30	30
	$\bar{x}$	1,5	1,6	2,9	4,5	6,0	6,7	4,3
	s(±)	12,5	11,5	13,9	12,7	14,5	16,6	15,2
p(L v. E_3)		<0,01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p(L v. E_{60})		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05
p(E_3v. E_{60})		n.s.	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05

Forts.Tab.3		Zeit [h]						
		1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
L	n	36	36	36	34	36	36	36
	$\bar{x}$	11,1	11,2	11,2	10,4	8,5	7,0	7,2
	s(±)	21,1	27,5	25,2	25,0	24,8	25,2	24,5
E_3	n	24	27	27	27	27	26	27
	$\bar{x}$	11,6	13,8	24,6	20,6	12,7	13,2	14,4
	s(±)	31,7	27,3	27,9	30,6	20,5	23,0	27,6
E_{60}	n	30	30	30	30	30	30	30
	$\bar{x}$	6,3	8,4	3,8	0,8	0,1	-0,6	0,3
	s(±)	17,2	14,1	14,6	20,1	17,1	20,4	20,6
p(L v. E_3)		n.s.	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p(L v. E_{60})		n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.
p(E_3v. E_{60})		n.s.	n.s.	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05

Forts.Tab.3		Zeit [h]						
		4,5	5	5,5	6	6,5		
L	n	36	33	35	35	35		
	$\bar{x}$	11,5	4,3	1,2	0,7	3,5		
	s(±)	20,3	22,5	16,6	17,8	19,2		
E_3	n	26	26	26	26	26		
	$\bar{x}$	6,2	4,6	3,5	6,8	3,1		
	s(±)	28,1	26,2	26,7	24,3	32,3		
E_{60}	n	30	30	30	30	30		
	$\bar{x}$	-1,0	-1,2	-3,1	-2,9	-7,0		
	s(±)	17,5	25,1	15,6	16,3	16,9		
p(L v. E_3)		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.		
p(L v. E_{60})		<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05		
p(E_3v. E_{60})		n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	n.s.		

Tabelle 4		Durchmesseränderung [Δ %]						
Versuchs-reihe		Zeit [min]						
		5	10	15	20	30	40	50
L	n	12	12	12	12	12	12	9
	$\bar{x}$	10,7	11,8	12,2	14,1	19,2	19,5	16,5
	s(±)	11,4	14,4	16,2	19,9	20,3	18,8	19,6
E_3	n	12	12	12	12	12	12	12
	$\bar{x}$	4,5	5,3	7,6	8,1	7,0	12,8	3,6
	s(±)	11,2	10,7	16,3	16,8	13,3	18,4	9,7
E_{60}	n	9	9	9	9	9	8	7
	$\bar{x}$	13,0	8,0	7,4	7,5	13,2	11,8	13,2
	s(±)	13,2	18,0	17,8	21,6	24,0	21,4	22,8
p(L v. E_3)		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05
p(L v. E_{60})		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p(E_3v. E_{60})		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Forts.Tab. 4		Zeit [h]						
		1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
L	n	12	12	12	12	12	12	12
	$\bar{x}$	19,4	19,7	19,2	19,5	18,8	15,7	19,7
	s(±)	15,9	20,2	19,2	22,5	24,7	11,7	15,4
E_3	n	12	12	12	12	12	12	12
	$\bar{x}$	2,9	11,8	4,4	9,6	6,3	9,9	9,1
	s(±)	12,5	10,5	15,5	18,0	21,6	18,4	23,9
E_{60}	n	8	8	8	8	6	8	8
	$\bar{x}$	17,6	26,3	30,2	29,5	29,1	43,5	33,1
	s(±)	23,7	14,5	11,8	13,9	15,3	14,4	16,7
p(L v. E_3)		<0,01	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p(L v. E_{60})		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,01	<0,05
p(E_3v. E_{60})		<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01

Forts.Tab. 4		Zeit [h]						
		4,5	5	5,5	6	6,5		
L	n	12	12	12	12	12		
	$\bar{x}$	14,6	11,2	13,0	9,3	13,4		
	s(±)	16,5	13,2	11,3	14,7	13,9		
E_3	n	12	12	9	9	9		
	$\bar{x}$	9,4	3,1	4,9	3,3	-6,8		
	s(±)	19,0	21,5	18,6	19,4	23,2		
E_{60}	n	8	8	7	8	8		
	$\bar{x}$	41,6	39,9	49,2	46,1	36,2		
	s(±)	17,4	15,1	12,8	16,5	11,0		
p(L v. E_3)		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05		
p(L v. E_{60})		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01		
p(E_3v. E_{60})		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01		

Tabelle 5		Durchmesseränderung [Δ %]						
Versuchs-reihe		Zeit [min]						
		5	10	15	20	30	40	50
L	n	24	24	24	24	24	24	18
	$\bar{x}$	2,3	3,0	2,0	5,1	5,4	5,3	8,9
	s(±)	6,9	8,9	7,4	7,4	9,1	10,4	10,5
E_3	n	21	21	18	26	26	26	26
	$\bar{x}$	3,2	5,5	10,7	9,6	12,4	13,7	13,9
	s(±)	15,6	16,4	18,4	15,4	15,7	17,4	19,2
E_{60}	n	22	22	22	21	21	20	22
	$\bar{x}$	-2,1	0,7	5,7	8,8	4,5	0,3	3,3
	s(±)	8,7	9,6	15,5	22,9	17,0	16,8	15,2
p(L v. E_3)		n.s.	n.s.	<0,05	n.s.	<0,05	<0,05	n.s.
p(L v. E_{60})		<0,05	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p(E_3v. E_{60})		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,01	<0,05

Forts.Tab.5		Zeit [h]						
		1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
L	n	24	24	24	24	24	24	23
	$\bar{x}$	5,7	6,6	5,5	7,7	1,9	3,4	2,1
	s(±)	10,6	11,8	13,6	10,9	16,5	19,2	20,3
E_3	n	25	25	26	26	26	26	26
	$\bar{x}$	14,3	11,7	11,9	13,1	12,0	10,3	12,3
	s(±)	26,4	17,3	15,1	17,8	16,0	17,7	17,4
E_{60}	n	21	21	22	22	22	22	21
	$\bar{x}$	6,5	5,1	14,9	11,1	15,1	18,3	18,1
	s(±)	12,1	22,7	28,7	24,6	30,9	32,3	33,5
p(L v. E_3)		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	n.s.	<0,05
p(L v. E_{60})		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	<0,05	<0,05
p(E_3v. E_{60})		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Forts.Tab.5		Zeit [h]						
		4,5	5	5,5	6	6,5		
L	n	23	24	24	24	24		
	$\bar{x}$	4,9	-2,4	0,2	-0,2	-1,5		
	s(±)	18,6	18,1	19,7	20,7	21,3		
E_3	n	26	25	26	23	23		
	$\bar{x}$	15,6	18,1	14,8	16,6	12,3		
	s(±)	24,2	26,3	32,0	36,2	33,8		
E_{60}	n	22	21	21	22	22		
	$\bar{x}$	16,8	13,3	14,7	19,3	13,3		
	s(±)	33,1	35,8	38,5	43,0	44,3		
p(L v. E_3)		<0,05	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05		
p(L v. E_{60})		n.s.	<0,05	n.s.	<0,05	n.s.		
p(E_3v. E_{60})		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.		

Tabelle 6		Durchmesseränderung [Δ %]						
Versuchs-reihe		Zeit [min]						
		5	10	15	20	30	40	50
L	n	32	35	36	35	35	36	27
	$\bar{x}$	0,9	4,2	3,9	6,1	9,7	16,0	15,3
	s(±)	10,9	13,4	18,9	16,0	20,2	27,0	23,8
E_3	n	24	27	27	27	27	27	27
	$\bar{x}$	-2,5	-3,3	0,5	-0,8	1,1	2,3	0,7
	s(±)	6,3	5,9	5,2	8,1	10,8	10,1	12,7
E_{60}	n	30	30	30	30	30	30	30
	$\bar{x}$	3,0	10,2	11,7	12,9	13,4	14,4	14,4
	s(±)	13,2	22,2	24,9	25,6	29,8	26,7	29,7
p(L v. E_3)		n.s.	<0,05	n.s.	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05
p(L v. E_{60})		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05
p(E_3v. E_{60})		<0,05	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Forts.Tab. 6		Zeit [h]						
		1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
L	n	34	35	35	34	35	36	36
	$\bar{x}$	16,5	17,2	15,9	20,2	19,3	17,2	15,1
	s(±)	24,6	27,0	25,6	26,1	28,9	33,0	32,4
E_3	n	24	27	27	27	26	27	27
	$\bar{x}$	5,2	7,0	5,4	4,9	5,0	4,5	3,1
	s(±)	15,6	14,8	13,2	13,2	13,8	10,8	11,8
E_{60}	n	30	30	30	30	30	30	29
	$\bar{x}$	10,6	7,1	18,2	22,2	21,6	26,3	22,6
	s(±)	25,2	17,8	32,5	30,4	32,4	38,1	35,5
p(L v. E_3)		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p(L v. E_{60})		n.s.	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p(E_3v. E_{60})		n.s.	n.s.	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05	<0,01

Forts.Tab. 6		Zeit [h]						
		4,5	5	5,5	6	6,5		
L	n	36	32	36	36	36		
	$\bar{x}$	14,1	12,0	13,3	11,5	9,5		
	s(±)	28,2	25,0	25,3	25,5	26,7		
E_3	n	27	27	27	27	27		
	$\bar{x}$	3,2	2,5	2,9	1,8	-0,6		
	s(±)	15,9	18,7	19,6	20,8	20,7		
E_{60}	n	30	29	30	30	30		
	$\bar{x}$	24,6	27,2	26,1	25,7	27,0		
	s(±)	36,0	34,3	35,2	34,0	35,2		
p(L v. E_3)		<0,05	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.		
p(L v. E_{60})		n.s.	n.s.	<0,05	<0,05	<0,05		
p(E_3v. E_{60})		<0,05	<0,01	<0,05	<0,05	<0,01		

Tabelle 7	Durchmesseränderung [Δ%]						
Endotoxin-schockvers.	Zeit [min]						
	5	10	15	20	30	40	50
n	118	117	117	118	118	118	114
$\bar{x}$	-0,9	2,7	7,2	8,9	9,5	10,2	9,5
s(±)	14,1	12,3	16,4	13,4	15,2	14,6	15,8
	Zeit [h]						
Fortsetzg.7	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
n	114	115	116	118	117	111	117
$\bar{x}$	11,6	8,9	7,6	4,9	4,7	5,9	-0,7
s(±)	15,6	15,9	17,1	18,4	19,1	19,3	16,7
	Zeit [h]						
Fortsetzg.7	4,5	5	5,5	6	6,5		
n	115	111	107	86	84		
$\bar{x}$	-2,5	1,1	3,6	7,6	10,2		
s(±)	18,9	21,5	22,1	25,1	28,8		

Tabelle 8	Durchmesseränderung [Δ%]						
Endotoxin-schockvers.	Zeit [min]						
	5	10	15	20	30	40	50
n	117	119	118	117	117	117	114
$\bar{x}$	1,7	2,8	6,8	10,5	11,5	10,1	11,5
s(±)	12,7	14,0	17,7	22,7	23,4	24,9	25,0
	Zeit [h]						
Fortsetzg. 8	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
n	116	115	118	119	119	115	117
$\bar{x}$	14,7	21,4	23,7	25,8	25,0	25,8	24,6
s(±)	27,1	31,6	34,0	36,9	38,2	36,4	33,1
	Zeit [h]						
Fortsetzg. 8	4,5	5	5,5	6	6,5		
n	109	108	99	84	84		
$\bar{x}$	22,9	16,7	14,0	9,5	11,2		
s(±)	28,6	29,4	29,0	33,7	35,0		

Tabelle 9		Durchmesseränderung [Δ %]		
Mikroperfusion der Piagefäße		Zeit [sec]		
		30	60	120
Normalserum	n	47	46	44
	$\bar{x}$	-7,4	-12,0	-14,0
	s(±)	10,9	11,6	14,1
Schockserum	n	52	52	50
	$\bar{x}$	-1,3	- 2,7	- 5,0
	s(±)	9,4	12,3	15,9
	p	< 0,01	< 0,001	< 0,01

8. Literaturverzeichnis

AMES, A., M. SAKANONE, and S. ENDO: Na, K, Ca, Mg, and Cl concentrations in choroid plexus fluid and cisternal fluid compared with plasma ultrafiltrate. J. Neurophysiol. 27, 672-681 (1964).

APITZ, K.: Die Wirkung bakterieller Kulturfiltrate nach Umstimmung des gesamten Endothels beim Kaninchen. Virchows Arch. path. Anat. 293, 1 (1934).

ARMIN, J. and R. T. GRANT: The vasoconstriction caused by a pyrogen. J. Physiol. (Lond.) 138, 417-433 (1957).

BAKAY, L.: Dynamic aspects of the blood brain barrier. In: Metabolism of the Nervous System. Ed. by D. RICHTER. Pergamon Press New York, 1957, pp 136-152.

BAUMGARTEN, E., E. KANZOW, H. P. KOEPCHEN und F. TIMM: Beitrag zur Technik der extra- und intrazellulären sowie der stereotaktischen Mikroableitung im Gehirn. Pflügers Arch. ges. Physiol. 271, 245-256 (1960).

BEESON, P. B.: Effect of reticulo-endothelial blockade on immunity to Shwartzman phenomen. Proc. Soc. exp. Biol. 61, 248 (1946).

BENNETT, I. C., R. G. PETERSDORF, and W. R. KEENE: Pathogenesis of fever: evidence for direct cerebral action of bacterial endotoxins. Trans. Ass. Amer. Phycns. 70, 64-73 (1957).

BETZ, E.: Regulation der Gehirndurchblutung. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 39, 1-10 (1973).

BOHLE, A. und H. J. KRECKE: Über das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen (sog. generalisiertes Shwartzman-Phänomen) des Menschen. Klin. Wschr. 37, 803-814 (1959).

BOIVIN, A. and L. MESROBEANU: Recherches sur les antigènes somatiques et sur les endotoxines des bactéries. Rev. Immunol. (Paris) 1, 553 (1935).

BRANDT, H., H. G. ENZENROSS und V. VLAHOV: Piagefäßreaktionen bei Mikrotraumen. Folia angiol. (Pisa) 23, 42-45 (1975).

BRAUDE, A. J., F. J. CAREY, and M. ZALESKY: Studies with radioactive endotoxin. II. Correlation of physiologic effects with distribution of radioactivity in rabbits injected with lethal doses of E. coli endotoxin labelled with radioactive sodium chromate. J. clin. Invest. 34, 858-866 (1955).

CARIDIS, D. T., R. P. REINHOLD, P. W. H. WOODRUFF, and J. FINE: Endotoxaemia in man. Lancet 24, 1381 (1972).

CERVÓS-NAVARRO, J.: Die Bedeutung der Elektronenmikroskopie für die Lehre vom Stoffaustausch zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper. Dtsch. Z. Nervenheilk. 186, 209-237 (1964).

DAVIS, B. D., R. DULBECCO, H. N. EISEN, H. S. GINSBERG, and W. B. WOOD: In: Microbiology. Harper International Edition, New York, Evanston, London: Harper and Row, and Tokyo: John Weatherhill, Inc., 1969.

DONALD, W. D., C. H. WINKLER, and K. HARE: Investigations on the mechanism of leukopenic response to shigella endotoxin. J. clin. Invest. 37, 1100-1105 (1958).

FALCK, B., G. J. MCHEDLISHVILI, and C. OWMAN: Histochemical demonstration of adrenergic nerves in the cortex pia of rabbit. Acta pharmacol. 23, 133-142 (1965).

FINE, J.: Vergleich verschiedener Formen des experimentellen Schocks. In: Schock. Hrsg. von BOCK. Springer, Berlin 1962, S. 27-43.

GERBER, I. E.: The Shwartzman phenomen in the kidneys of rabbits. Arch. Path. 21, 776 (1936).

GILBERT, R. P.: Mechanisms of the hemodynamic effects of endotoxin. Physiol. Rev. 40, 245-279 (1960).

HAGER, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Feinstruktur der Blutgefäße und perivaskulärer Räume im Säugetiergehirn. Ein Beitrag zur Kenntnis der morphologischen Grundlagen der sogenannten Bluthirnschranke. Acta neuropath. (Berl.) 1, 9 (1961).

HALL, R. C. and R. L. HODGE: Vasoactive hormones in endotoxin shock: a comparative study in cats and dogs. J. Physiol. (Lond.) 213, 69-84 (1971).

HERZOG, G.: Über seltene Zirkulationsstörungen menschlicher Nieren, ein Fall von fast totaler Rindennekrose beider Nieren bei einer Eklamptischen. Verh. dtsch. Ges. Path. 16, 271 (1913).

HESS, M. C. and F. N. BRIGGS: The effect of gramnegative endotoxin on the calcium uptake activity of sarcoplasmic reticulum isolated from canine myocardium. Biochem. Biophys. Res. Commun. 45, 917-923 (1971).

HINSHAW, L. B.: The release of vasoactive agents by endotoxin. In: Bacterial Endotoxins. Ed. by M. LANDY and W. BRAUN, New Brunswick, N.J.: Institute of Microbiology, Rutgers, State Univ., 1964, pp. 118-125.

KADIS, S., G. WEINBAUM, and S. J. AIL: In: Microbial toxins. Vol. V. Ed. by S. J. AIL. Academic Press, Inc., New York 1971.

KARNOVSKY, M. J.: The ultrastructural basis of capillary permeability studied with peroxydase as a tracer. J. Cell Biol. 35, 213 (1967).

KNABE, U. and E. BETZ: The effect of varying extracellular K^+, Mg^{++} and Ca^{++} on the diameter of pial arterioles. In: Vascular Smooth Muscle. Ed. by E. BETZ. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1972, S. 83-85.

KUSAMA, S.: Über Aufbau und Entstehung der toxischen Thrombose und deren Bedeutung. Beitr. path. Anat. 55, (1913).

LEVIN, J. and F. B. BANG: The role of endotoxin in the extracellular coagulation of limulus blood. Bull. Johns Hopk. Hosp. 115, 265 (1964).

LILLEHEI, R. C. and L. D. MacLEAN: The intestinal factor in irreversible endotoxin shock. Ann. Surg. 148, 513-525 (1958).

LILLEHEI, R. C., J. K. LONGBEAM, and J. H. BLOCH: Physiology and therapy of bacteremic shock. Experimental and clinical observations. Amer. J. Cardiol. 12, 599 (1963).

McGRATH, J. M. and G. J. STEWART: The effects of endotoxin on vascular endothelium. J. exp. Med. 129, 833-848 (1969).

McKAY, D. G. and S. S. SHAPIRO: Alterations in the blood coagulation system induced by bacterial endotoxin. J. exp. Med. 107, 353 (1958).

NOWOTNY, A.: Molecular aspects of endotoxic reactions. Bact. Rev. 33, 72-98 (1969).

NYKIEL, F. and V. V. GLAVINO: Adrenal catecholamines in E. coli endotoxin shock. J. appl. Physiol. 16, 348-350 (1961).

PALMERIO, C., B. ZETTERSTROM, J. SHAMMASH, E. EUCHBAUM, E. FRANK, and J. FINE: Denervation of the abdominal viscera for the treatment of traumatic shock. New Engl. J. Med. 269, 709-716 (1963).

PARRATT, J. R.: Myocardial and circulatory effects of E.coli endotoxin; modification of responses to catecholamines. Brit. J. Pharmacol. 47, 12-25 (1973).

PENNER, A. and S. H. KLEIN: Pathogenesis of experimental dysentery intoxication. Production of the lesions by cerebral circulation of the toxin. J. exp. Med. 96, 59-69 (1952).

PENNER, A. and A. I. BERNHEIM: Studies in the pathogenesis of experimental dysentery intoxication. Production of lesions by introduction of toxin into the cerebral ventricles. J. exptl. Med. 3, 145-153 (1960).

PETERSON, G. R. and J. G. BRUNSON: Effects of endotoxin on serum calcium; relationship to breakdown of blood brain barrier. Fed. Proc. 18, 499 (1959).

RAYNOR, R. B., J. G. McMURTRY, and J. L. POOL: Cerebrovascular effects of topically applied serotonin in the cat. Neurology (Minneap.) 11, 190-195 (1961).

RIETSCHEL, E. T.: Chemical structure and biological activity of endotoxins (lipopolysaccharides) and lipid A. Arch. Pharmacol. 287, 73-84 (1975).

ROMBERG, E., H. PÄSSLER, C. BRUHNS und W. MÜLLER: Untersuchungen über die allgemeine Pathologie und Therapie der Kreislaufstörungen bei akuten Infektionskrankheiten. Dtsch. Arch. Klin. Med. 64, 652 (1899).

RUBENSTEIN, H. S., J. FINE, and A. H. COONS: Localization of endotoxin in the walls of the peripheral vascular during lethal endotoxemia. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 3, 438-467 (1962).

SCHAYER, R. W.: Relationship of induced synthesis of histamine to some biological actions of endotoxins. In: Bacterial Endotoxins. Ed. by M. LANDY and W. BRAUN. New Brunswick, N.J.: Institute of Microbiology, Rutgers State Univ., 1964, pp. 182-185.

SCHLOTE, W.: Persönliche Mitteilung (1975).

SCHMAHL, F. W.: Regionale Durchblutung und Metabolite des energieliefernden Stoffwechsels in umschriebenen Gewebsarealen - insbesondere des Myokards und der Hirnrinde - unter verschiedenen pathophysiologischen Bedingungen. Habilitationsschrift, Med. Fakultät, Gießen, 1971.

SCHMAHL, F. W., W. SCHLOTE, D. HEUSER, E. BETZ and B. URBASCHEK: The significance of cerebral cortical hypoxia in experimental shock induced by endotoxin. International Symposium on Cerebral Circulation and Metabolism, 6.-9. 6. 1973, Philadelphia.

SHWARTZMAN, G.: A new phenomen of local skin reactivity to B. typhosus culture filtrate. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 25, 560 (1928).

SIMMONS, R. L., T. B. DUCKER, A. M. MARTIN, R. W. ANDERSON, and H. E. NOYES: The role of the central nervous system in septic shock: I. Pathologic changes following intraventricular and intracisternal endotoxin in the dog. Ann. Surg. 167, 145-157 (1968).

SIMMONS, R. L., R. W. ANDERSON, T. B. DUCKER, H. K. SLEEMAN, J. A. COLLINS, and K. P. BOOTHMAN: The role of the central nervous system in septic shock: II. Hemodynamic, respiratory and metabolic effects of intracisternal or intraventricular endotoxin. Ann. Surg. 167, 158-167 (1968).

STARZECKI, B., J. L. REDDIN, A. GRAN, and W. W. SPINK: Distribution of endotoxin ^{51}Cr in normal and endotoxin resistant dogs. Amer. J. Physiol. 213, 1065-1071 (1967).

TARDIEU, G.: Le tuphos. Étude physio-pathologique de l'atteinte du diencéphale au cours de la fièvre typhoide. Press méd. 50, 75-78 (1942).

THAL, P., E. BROWN, A. HERMRECK, and H. BELL: In: Shock. A physiologic basis for treatment. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1971.

THOMAS, L.: The physiological disturbances produced by endotoxins. Ann. Rev. Physiol. 16, 467-490 (1954).

TRIPPODO, N. C., J. H. JORGENSEN, L. L. PRIANO, and D. L. TRABER: Cerebrospinal fluid levels of endotoxin during endotoxemia. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 143, 932-937 (1973).

ULE, G. und F. W. KOLKMANN: Pathologische Anatomie. In: Der Hirnkreislauf. Hrsg. von H. GÄNSHIRT. Thieme, Stuttgart 1972, S. 47-160.

VICK, J. A.: Trigger mechanism of endotoxin shock. Amer. J. Physiol. 206, 944-950 (1964).

WEIL, M. H.: The animal model and the human patient in bacterial shock. In: Bacterial Endotoxins. Ed. by M. LANDY and W. BRAUN. New Brunswick, N.J.: Institute of Microbiology, Rutgers State Univ., 1964, pp. 187-197.

WEIL, M. H., L. D. MacLEAN, M. B. VISSCHER, and W. W. SPINK: Studies in the circulatory changes in the dog produced by endotoxin from gram-negative microorganisms. J. clin. Invest. 35, 1191-1198 (1956).

WESTPHAL, O. und O. LÜDERITZ: Chemische Erforschung von Lipopolysacchariden gram-negativer Bakterien. Angew. Chem. 66, 407-417 (1954).

ZDRODOWSKI, P.: Recherches experimentales sur la pathogénie du choléra. Ann. Inst. Pasteur 42, 1242 (1928).

ZWEIFACH, B. W., A. L. NAGLER, and L. THOMAS: The role of epinephrine in the reactions produced by the endotoxins of gram-negative bacteria. J. exp. Med. 104, 881-896 (1956).

Lebenslauf

Am 29. Mai 1946 wurde ich, Peter Nitschke, als Sohn des Kunstmalerehepaares Rudolf Nitschke und Elli-Maria Nitschke, geb. Kretzschmar, in Stetten a.d. Rems geboren.

Nach dem Abschluß der Mittleren Reife am Gymnasium Balingen begann ich 1964 ein zweijähriges Praktikum der Fernmeldetechnik bei der Deutschen Bundespost und verschiedenen Industriebetrieben. Von 1966 bis 1967 leistete ich eine 1 1/2-jährige Wehrdienstzeit beim Bundesgrenzschutz ab. Anschliessend studierte ich Nachrichtentechnik an der Staatlichen Ingenieurschule Karlsruhe und schloß im Februar 1971 mit dem Staatsexamen ab.

Das Studium der Medizin begann ich im Frühjahr 1971 an der Universität Tübingen. Dort absolvierte ich mein gesamtes Studium und legte das Staatsexamen am 15.Dezember1976 ab.

Seit 5. Juli 1975 bin ich mit Catherine Gérard verheiratet.

Herrn Professor Betz danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, seine fachlichen Ratschläge, wertvollen Anregungen und die stetige Förderung der Arbeit.

Herrn Professor Schmahl und Herrn Professor Urbaschek danke ich für die Zurverfügungstellung des Endotoxins.

Herrn Dr. Brandt danke ich sehr für die anregende Zusammenarbeit und für die Unterstützung bei allen Problemen der gedanklichen und experimentellen Bearbeitung.

Frau Piscoric gebührt mein besonderer Dank für die ständige Hilfsbereitschaft und die Durchführung sämtlicher Laborbestimmungen.

Herrn Dr. Benzing danke ich für die Unterstützung bei der Erstellung der Statistik.

Danken möchte ich auch ganz besonders meiner Frau Catherine Nitschke-Gérard für ihr Kritik und Ratschläge und die Mitarbeit bei den Auswertungen der Versuche.

city schnelldruck ohg, 87 Würzburg, Marcusstraße 10a